

Aus der Klinik für Radiologie, Nuklearmedizin und
Physikalische Therapie des Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin (Abteilung für Strahlentherapie)
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. Ernst

BESTRAHLUNG VON HIRNMETASTASEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Riitta Hellweg, geb. Votтонен
aus Kuusankoski, Finnland

1984



Aus der Klinik für Radiologie, Nuklearmedizin und
Physikalische Therapie des Klinikum Steglitz der Freien
Universität Berlin (Abteilung für Strahlentherapie)
Geschäftsführender Direktor: Prof.Dr. H. Ernst

BESTRAHLUNG VON HIRNMETASTASEN

Inaugural - Dissertation
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Riitta Hellweg, geb. Vottonen
aus Kuusankoski, Finnland

Referent: Prof. Dr. H. Ernst

Korreferent: Prof.Dr.R.Felix

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 20.1.1984

BESTRAHLUNG VON HIRNMETASTASEN

Inhalt:

1.	<u>Einleitung</u>	5
2.	<u>Patientengut und Behandlungsmethoden</u>	7
2.1	Patientengut und Krankheitsstadien	7
2.1.1	Alter und Geschlecht der Patienten	7
2.1.2	Grunderkrankungen	11
2.1.3	Latenz, Art und Lokalisation der Hirnmetastasen	13
2.1.4	Andere Organmetastasen	18
2.1.5	Diagnostik	20
2.2.	Behandlungsmethoden	22
2.2.1	Strahlenart und Zielvolumen	23
2.2.2	Dosis und Fraktionierung	25
2.2.3	Rezidive	26
3.	<u>Ergebnisse</u>	27
3.1	Durchführbarkeit der Bestrahlung	27
3.2	Wirkung	28
3.2.1	Bedeutung des Alters	29
3.2.2	Bedeutung der Grunderkrankung	30
3.2.3	Bedeutung der klinischen Symptome für die Strahlenwirkung auf Hirnmetastasen	31
3.2.4	Abhängigkeit der Strahlenwirkung von der Dosis	34
3.3	Nebenwirkungen	35
3.3.1	Einfluß der Fraktionierung auf die Strahlenwirkung	35
3.3.2	Nebenwirkungen der Haut und-anhangsgebilde	35

3.3.3	Strahlenreaktionen des Gehirnes	36
3.3.4	Übrige Strahlenwirkungen	37
3.4	Rezidive	37
3.4.1	Durchführbarkeit und Wirkung der 1. und 2. Bestrahlungsserie	38
3.5	Überlebenszeit und Todesursache	39
3.5.1	Überlebenszeiten und Todesursachen in Abhängigkeit von Alter	40
3.5.2	Überlebenszeit und Todesursache in Abhängigkeit von der Grunderkrankung	42
3.5.3	Überlebenszeit und Todesursache in Abhängigkeit von der Symptomatik	45
3.5.4	Überlebenszeit und Todesursache in Abhängigkeit von der Strahlendosis	47
3.5.5	Überlebenszeiten und Todesursachen bei Patienten mit Rezidiven	48
4.	<u>Diskussion</u>	49
4.1	Patientengut	50
4.2	Grunderkrankungen, Metastasierungsart und Symptomatik	50
4.3	Wirkung, Überlebenszeit und Todesursache	54
4.3.1	Abhängigkeit vom Alter	54
4.3.2	Abhängigkeit von der Grunderkrankung	55
4.3.3	Abhängigkeit von der Symptomatik	58
4.4.	Bestrahlungsmethoden	59
4.5	Nebenwirkungen	63
4.6	Rezidive	63
5.	<u>Zusammenfassung</u>	64
6.	<u>Literaturverzeichnis</u>	67

1. Einleitung

In Berlin-West verstarben 1980 6.502 Menschen an einer bösartigen Neubildung (55). Nach den Obduktionsergebnissen bekannter angloamerikanischer Zentren liegen bei 12 - 24 % der Tumorpatienten intrakraniale Metastasen vor (6,14,66). ARONSON (2) fand in seiner Studie bei 2.406 Patienten in 397 Fällen (16 %) eine Hirnmetastasierung. Von den bösartigen Tumoren des Gehirnes sind ca. 10 % Metastasen (24,26,50,51).

Mit der Weiterentwicklung der Tumorthherapie, insbesondere der Verbesserung der Operationsmethodik, dem Einsatz von Hochvolttherapieanlagen in der Strahlenbehandlung, der Zytostatika-, Hormon- und Immunotherapie sind Überlebenszeiten der Patienten länger geworden (30,32). Heute beobachten wir bis zu 10 mal häufiger fortgeschritten metastasierte Tumorerkrankungen als vor 30 Jahren (13) und dies sogar bei hochmalignen Tumorleiden wie zum Beispiel beim Ovarialkarzinom (29,31,38).

Insbesondere hat die kombinierte Zytostatikatherapie es möglich gemacht, den Primärtumor und die übrigen Organmetastasen in Remission zu bringen oder zumindest stabil zu halten. Wenige von den heute verfügbaren Zytostatika können jedoch in ausreichender Konzentration die Blut-Hirnschranke passieren; somit bleibt das Gehirn unabhängig von der sonstigen Effektivität der medikamentösen Behandlung ein Reservoir für maligne Zellen. Das Auftreten von Gehirnmetastasen ist jederzeit möglich unabhängig vom Aktionszustand des primären Tumorleidens.

Hirnmetastasen, die meist multipel auftreten (14,24), sind daher zunehmend Problem der palliativen Tumorbehandlung

geworden. 1954 publizierte CHAO (13) über die erfolgreiche Behandlung von Hirnmetastasen mit Röntgenstrahlen. Zur gleichen Zeit erschien auch die Veröffentlichung von STÖRTEBECKER (56), der nach operativer Entfernung von Hirnmetastasen eines Hypernephroms eine Überlebenszeit von 17 Jahren beobachten konnte. Seit fast 30 Jahren versucht man die Behandlung von Hirnmetastasen zu optimieren. In den letzten Jahren hat die Radiation-Therapy-Oncology-Group (RTOG) (7,12,22,28,33,34) die strahlentherapeutischen Möglichkeiten näher untersucht und methodisch verbessert, während Neurochirurgen (5,6,20,41,52) operative Behandlungsmethoden von Hirnmetastasen analysierten und weiterentwickelten.

Für den Patienten bedeutet das Auftreten von Hirnmetastasen häufig eine einschneidende Verschlechterung seiner Situation. Die Symptome, Kopfschmerzen, Paresen und Krampfanfälle machen ihn oft unfähig für sich selbst zu sorgen, so daß ein Krankenhausaufenthalt oder die Unterbringung in einem Pflegeheim erforderlich wird. Die cerebrale Symptomatik kann, wenn es der Allgemeinzustand und der Stand des primären Tumorleidens erlauben, meist durch eine palliative Strahlentherapie verbessert werden.

Bei der Mehrzahl der Patienten mit Hirnmetastasen ist die Lebenserwartung nur noch gering. Ohne Therapie beträgt sie nach dem Auftreten der Hirnmetastasen nur noch 2 Monate, die mediane Überlebenszeit ca. nur 1 Monat (5). Es sollte also die palliative Behandlung möglichst keine weiteren Beschwerden verursachen, einen längeren Krankenhausaufenthalt unnötig machen und eine möglichst gute Besserung für die verbleibende Lebensspanne gewähren. Das wesentliche Ziel der palliativen Behandlung ist also die qualitative Verbesserung des Lebens, das jedoch offenbar nur geringfügig verlängert werden kann. Eine kurative Behandlung der

Hirnmetastasen ist allerdings in Einzelfällen möglich (6,11).

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur Diskussion einer wirksamen Palliativtherapie von Hirnmetastasen leisten. Die Wirkung der Strahlentherapie auf die neurologische Symptomatik und die Überlebenszeit wurden in Abhängigkeit vom Alter, dem primären Tumorleiden, der Symptomatik und der Behandlungsmethode betrachtet.

2. Patientengut und Behandlungsmethoden

2.1 Patientengut und Krankheitsstadien

In der Strahlenklinik des Universitätsklinikums Steglitz der Freien Universität Berlin wurden zwischen 1975 und 1981 81 Patienten wegen Hirnmetastasen bestrahlt. Die Mehrzahl der Patienten wurde aus anderen Abteilungen des Hauses, speziell von der Neurochirurgischen, von der Urologischen und von der Medizinischen Abteilung zugewiesen. Bei 10 (12,3 %) der neurochirurgischen Patienten war eine Operation durchgeführt worden. Von diesen Patienten wurden 5 unmittelbar nach der Operation bestrahlt, die übrigen 5 beim Auftreten des postoperativen Rezidivs.

Bei 7 (8,6 %) unserer 81 Patienten wurde eine zweite Bestrahlungsserie wegen Rezidivs durchgeführt.

2.1.1 Alter und Geschlecht der Patienten

Im eigenen Patientengut überwog geringfügig die Anzahl der Frauen - 44 Patientinnen (54 %) gegenüber der Gruppe der

Männer mit 37 Patienten (46 %), eine offenbar rein zufällige Geschlechtsverteilung.

Das mittlere Alter unseres Patientengutes lag bei 57,8 Jahren, das mediane bei 54 Jahren. Das Alter variierte zwischen 25 und 84 Jahren.

Das mittlere Alter der Männer betrug 56,8 Jahre, das mediane 53 Jahre. Der jüngste männliche Patient (25 Jahre) litt an Hirnmetastasen eines embryonalen Hodenkarzinoms und der älteste mit 78 Jahren an cerebralen Metastasen eines Hypernephroms.

Das mittlere Alter der Patientinnen betrug 59 Jahre, das mediane 56 Jahre. Bei der jüngsten Patientin (25 Jahre) bestand ein metastasierendes Osteosarkom, bei der ältesten ein metastasierendes Mamma-Karzinom.

In der nachfolgenden Abbildung 1 wird die Altersverteilung unseres Patientengutes dargestellt. Die Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht. In der Tabelle 1 ist die prozentuelle Alters- und Geschlechtsverteilung aufgelistet.

Abbildung 1 Altersverteilung

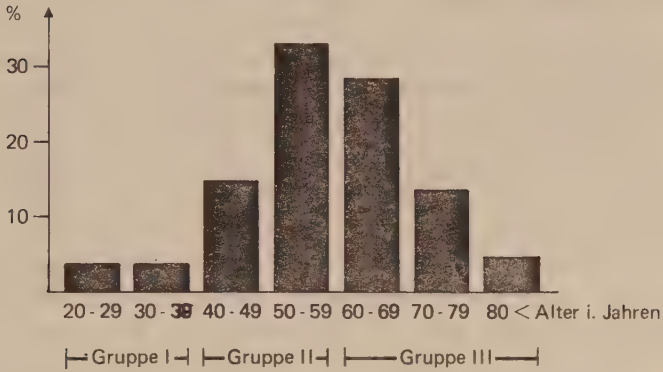


Abbildung 2 Altersverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht

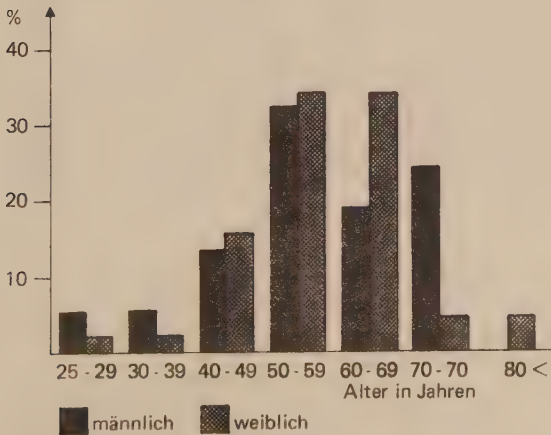


Tabelle 1

Alters- und Geschlechtsverteilung

Alter in Jahren	männlich	weiblich	Summe
25 – 29	2 (66,7) [5,4]	1 (33,3) [2,3]	3 (100 %) [3,7 %]
30 – 39	2 (66,7) [5,4]	1 (33,3) [2,3]	3 (100 %) [3,7 %]
40 – 49	5 (42) [13,5]	7 (58) [16,0]	12 (100 %) [14,8 %]
50 – 59	12 (44) [32,5]	15 (56) [34,0]	27 (100 %) [33,4 %]
60 – 69	7 (30,4) [19]	16 (69,6) [36,4]	23 (100 %) [28,4 %]
70 – 79	9 (82) [24,2]	2 (18) [4,5]	11 (100 %) [13,6 %]
80 <	0	2 (100 %) [4,5]	2 (100 %) [4,5]
Summe	37 (46 %)	44 (54 %)	81 (100 %)

2.1.2 Grunderkrankungen

Die beiden häufigsten Primärtumoren waren Mammakarzinome mit 23 Patientinnen (28,4 %) und Bronchialkarzinome mit 19 Patienten (23,5 %). Sie machten 51,9 % der Gesamtzahl unserer Patienten aus. Die histologische Unterteilung der Bronchialkarzinome ergab: 8 kleinzellige Karzinome (42,1 %), 6 nicht kleinzellige, z.B. Adeno-, plattenepithelial-, großzellig (31,6 %) und 5 unklaren Types. Ein Hypernephrom hatten 8 Patienten (10 %). Bei weiteren 9 Patienten (11 %) wurden zuerst Gehirnmetastasen bei einem unbekannten Primärtumor festgestellt. Die Primärtumoren aller von uns behandelten Fälle von Hirnmetastasierung sind in der Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2

Primäre Tumorleiden aller wegen Hirnmetastasen bestrahlter Patienten

Patientengut			männlich		weiblich	
	n	%	n	%	n	%
— Mamma-Karzinom	23	28,4 %	0		23	100 %
— Bronchial-Karzinom	19	23,5 %	13	69 %	6	31 %
kleinzelliges	8		6		2	
andere	6		3		3	
unklar	5		4		1	
— Hypernephrom	8	10 %	6	75 %	2	25 %
— unbek. Primär-Tumor	9	11 %	6	67 %	3	33 %
— colorectales Karzinom	5	6 %	2		3	
— Harnblasenkarzinom	3	4 %	3		0	
— Hodentumor:	4	5 %	4	100 %		
embryonales Karzinom			3			
Seminom u. embryo-			1			
nales Teratom						
— Kollum-Karzinom	2	2,5 %	0		2	
— Malignes Melanom	2	2,5 %	0		2	
— Oesophagus-Karzinom	1		1		0	
— Magen-Frühhkarzinom	1		1		0	
— Osteosarkom	1		0		1	
— Rethothelsarkom	1		0		1	
— Retikulumzellsarkom	1		0		1	
— Sarkom	1		1		0	
Summe	81	100 %	37	46 %	44	54 %

2.1.3 Latenz, Art und Lokalisation der Hirnmetastasen

Der Zeitpunkt des Auftretens von Gehirnmetastasen im Verlauf der Tumorerkrankung und das sogenannte freie Intervall waren sehr variabel. Die mittlere Zeit von der Diagnosestellung bis zum Auftreten von Hirnmetastasen betrug 3 Jahre. Das längste freie Intervall zwischen Bekanntwerden des Primärtumors und Auftreten von Hirnmetastasen lag bei 11 Jahren bei einer 67jährigen Patienten mit Mamma-Karzinom und bei 12 Jahren bei einer 69jährigen Patientin mit Kollum-Karzinom.

Von den 9 Patienten, die wegen Gehirnmetastasen bei unbekanntem Primärtumor bestrahlt wurden, wurden 5 obduziert: In 3 Fällen fand sich als primäres Tumorleiden ein Bronchial-Karzinom und bei einem ein Stimmband-Karzinom, einer hatte möglicherweise einen primären Hirntumor.

Prätherapeutisch wurde bei 41 Patienten (50,6 %) eine solitäre Hirnmetastase diagnostiziert. Multiple Metastasen ließen sich bei 40 Patienten (49,4 %) nachweisen. Bei den Mamma-Karzinom-Patientinnen fanden wir multiple Hirnmetastasen in 14 Fällen (60,9 %), von den Bronchial-Karzinom-Patienten waren es 9 (47,4 %). Von den 8 Hypernephrom-Patienten zeigten 2 multiple cerebrale Metastasen.

Tabelle 3 demonstriert den prätherapeutisch diagnostizierten Metastasierungstyp bei den häufigsten primären Tumorleiden.

In 65 Fällen fand sich die Mehrzahl der Hirnmetastasen im Bereich des Großhirnes. Hier waren die Metastasen in allen Regionen - frontal, parietal, temporal, occipital - gleichmäßig verteilt. Es ließ sich keine Bevorzugung einer Hemisphäre finden: Bei 16 Patienten traten die Solitärmetastasen rechtsseitig, bei 17 Patienten linksseitig auf. Eine Kleinhirnmetastasierung wurde bei 11 Patienten beobachtet. Die Tabelle 4 und die Abbildung 3 zeigen die Verteilung der intrakranialen Metastasen. Die Abbildung 4 stellt den regionären Lokalisationsmodus der Großhirnmetastasen dar.

Tabelle 3

Prätherapeutisch diagnostizierter Metastasierungstyp

Patientengut	n	solitäre		multiple Metastasen	
		n	%	n	%
Mamma-Karzinom	23	9	39,1 %	14	60,9 %
Bronchial-Karzinom	19	10	52,6 %	9	47,4 %
Hypernephrom	8	6	75 %	2	25 %
Gesamt	81	41	50,6 %	40	49,4 %

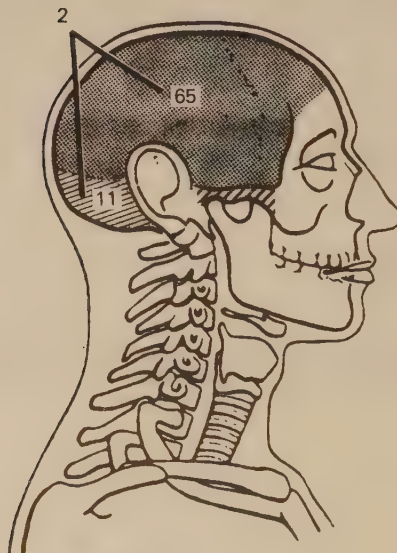
Tabelle 4

Die Verteilung der intrakranialen Metastasen einschließlich Rezidive

Region:	Anzahl der Hirnmetastasen:
– Großhirn	65
– Kleinhirn und hintere Schädelgrube	11
– Groß- und Kleinhirn	2
– Schädelbasis* (ossär und Meningen)	2
– unklar	4

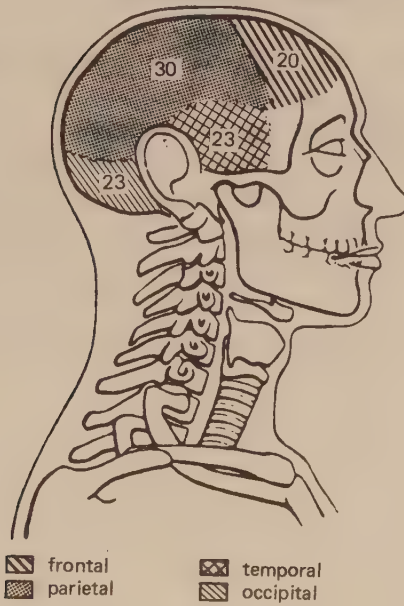
*Die an der Schädelbasis (sowohl ossär als auch meningeal) gelegenen Metastasen wurden wegen der Hirndrucksymptomatik mitgezählt

Abbildung 3
Verteilungsmuster der interkraniellen Metastasen



-  Großhirn
-  Kleinhirn, hintere Schädelgrube
-  Schädelbasis
- 2 Groß - und Kleinhirn
- 4 unklare Lokalisation

Abbildung 4
Verteilungsmuster der Großhirnmetastasen



2.1.4 Andere Organmetastasen

Die Hirnmetastasierung signalisiert in der Regel ein weit fortgeschrittenes Tumorstadium. Die Tumorzellen müssen mindestens die Lunge, manchmal auch die Leber passiert haben, um in das Gehirn zu gelangen.

Bei 41 Patienten (51 %) konnten entweder praetherapeutisch oder bei der Obduktion andere Organmetastasen festgestellt werden. Pulmonale Metastasen lagen bei 26 Patienten (43 %) vor, ossäre Metastasen bei 12 Patienten (20 %) und hepatische Metastasen bei 5 Patienten (8%). Von den komplett bestrahlten Mamma-Karzinom-Patientinnen zeigten sogar 12 (80 %) eine intrapulmonale Metastasierung. In der Tabelle 5 werden die nachgewiesenen Organmetastasen bei den unterschiedlichen primären Tumorleiden dargestellt.

Tabelle 5
Diagnostizierte Organmetastasen unterschiedlicher Primärtumoren

primäres Tumorleiden	n	Metastasen:			
		pulmonale	ossäre	hepatische	weitere
Mamma-Karzinom	15 — 1*	12 (80 %)	4 (27 %)	2 (13 %)	4 (27 %)
Bronchial-Karzinom	14 — 1*	0	1 (7 %)	1 (7 %)	3 (20 %)
Hypernephrom	8 — 1*	6 (75 %)	4 (50 %)	0	1 (12,5 %)
unbekannter Primärtumor	7	2 (29 %)	0	1 (14 %)	2 (29 %)
andere Tumoren	16 — 1*	6 (37 %)	3 (19 %)	1 (6 %)	4 (25 %)
Gesamt	60 — 4*	26 (43 %)	12 (20 %)	5 (8 %)	14 (23 %)

*Die Anzahl der komplett (= Bestrahlung nicht vorzeitig abgebrochen) bestrahlten Patienten unter Berücksichtigung der aus der Kontrolle ausgeschiedenen Patienten (1 Mamma-Karzinom-Patientin und 1 Bronchial-Karzinom-Patient sind umgezogen, 1 Hypernephrom-Patient und 1 mit einem embryonalen Hoden-Karzinom leben noch)

2.1.5 Diagnostik der Hirnmetastasen

Die Verdachtsdiagnose von Hirnmetastasen wurde zuerst aufgrund des klinisch-neurologischen Bildes gestellt. Außer den Symptomen des erhöhten Hirndruckes, wie Kopfschmerzen (bei 31 Patienten beschrieben), Übelkeit und Erbrechen, wurden sensible Ausfälle, Sehstörungen und Hirnnervenausfälle beschrieben. Hemiparesen konnten bei 35 Patienten beobachtet werden, Krampfanfälle waren seltener. Psychische Veränderungen von Somnolenz bis in das schwere hirnnorganische Psychosyndrom wurden bei 22 Patienten beschrieben. Über die Häufigkeit von Stauungspapillen liegen keine hinreichend genauen Angaben vor. Die Aufschlüsselung der beobachteten Symptome zeigt die Tabelle 6. In der Regel waren mehrere Symptome gleichzeitig vorhanden.

Tabelle 6

Symptomatologie der Hirnmetastasen

Symptome:	Anzahl der Patienten:
Kopfschmerzen	31
Übelkeit, Erbrechen	12
Paresen	35
motorische Anfälle	8
Sehstörungen	10
Schwindel, Gleichgewichtsstörungen	18
Sensibilitätsstörungen	3
Aphasie	11
Bewußtseinstörungen	4
psychische Veränderungen	7
organisches Psychosyndrom	11

Von den 81 Patienten, bei denen aufgrund des klinischen Bildes weitere neurologische und neuroradiologische Spezialuntersuchungen (EEG, Computertomographie, Angiographie) durchgeführt wurden, gelang in 78 Fällen (96,3 %) ein positiver Tumornachweis. Bei 3 Patienten entschied man sich aufgrund des primären Tumorleidens (kleinzelliges Bronchial-Karzinom, Mamma-Karzinom) und des klinisch-neurologischen Bildes trotz negativer Untersuchungsergebnisse zur Bestrahlung. Bei dem dritten Patienten wurde bei der Obduktion ein Bronchial-Karzinom festgestellt.

Außer der neurologischen Untersuchung, der Spiegeluntersuchung des Augenhintergrundes, der röntgenologischen Exploration des Schädels erfolgte die Elektroencephalographie, die Computertomographie und die Hirnszintigraphie. Zur Klärung einer evtl. Operationsindikation wurden einige Patienten zusätzlich angiographisch untersucht. Bei den 10 neurochirurgisch operierten Patienten lag bereits ein histologischer Befund der Gehirnmetastasen oder beim Rezidiv der vorausgegangenen ersten Hirnmetastase vor. In der Tabelle 7 werden die verwendeten Untersuchungsmethoden aufgeschlüsselt. In den meisten Fällen konnte ein positiver Tumornachweis erfolgen. Bei den falsch positiven Ergebnissen konnte die Hirnmetastasierung mit zumindest einer anderen Methode nachgewiesen werden.

Tabelle 7
Diagnostik der Hirnmetastasen

Untersuchungsmethode:	positiver —	falsch negativer Nachweis
— Elektroencephalographie	44	3
— Computertomographie	63	5
— Hirnszintigraphie	22	7
— Angiographie (Carotis-Vertebralis)	16	1
— Liquorzytologie	3	0
— Pneumencephalographie	1	0
— Operation mit Histologie (vor Bestrahlung)	10	0

2.2. Behandlungsmethoden

Bei der Wahl der Behandlungsmodalität (Feldwahl, Dosis usw.) fand die Gesamtsituation des Patienten die stärkste Beachtung. Es wurden die Prognose (wie sie sich ohne Hirnmetastasen ergeben würde), der Allgemeinzustand, das Alter sowie die evtl. zuvor durchgeführte Therapie (z.B. Operation) berücksichtigt. Die Bestrahlungen erfolgten nach Möglichkeit ambulant.

2.2.1 Strahlenart und Zielvolumen

Ausgehend von der hohen Wahrscheinlichkeit, daß Hirnmetastasen multipel auftreten (3,14), wurde als Zielvolumen fast stets der gesamte Hirnschädel gewählt. Nach Aufstellen eines individuellen Bestrahlungs- und Dosierungsplanes und nach Lokalisation des Zielvolumens am Therapiesimulator wurde bei den meisten Patienten eine Hochvolttherapie mittels Tele-Kobalt-60 durchgeführt. Bei einem Teil der Patienten, speziell bei guter allgemeiner Prognose und damit noch hoher Lebenserwartung, wurde eine individuell angefertigte Schwermetallblende zur Dosisreduktion im Bereich der Kopfhaut sowie zur exakten Schonung des Gesichtsschädels verwendet. Die Bestrahlung erfolgte über zwei seitliche opponierende Stehfelder, beide Felder wurden in einer Sitzung bestrahlt. Die Abbildung 5 A zeigt eine Lokalisationsaufnahme, in die das Bestrahlungsvolumen bereits eingezeichnet ist, 5 B eine Aufnahme wonach die Schwermetallblende angefertigt wird.

Fünf der 81 Patienten erhielten eine Bestrahlung mit schnellen Elektronen des Betatrons. Bei zwei Patienten wurde zusätzlich zu der Tele-Kobalt-60 Bestrahlung des Hirnschädels eine Aufsättigung - sogenannter "Boost" - auf die nachgewiesene Tumormetastase appliziert. Bei Patienten, bei denen eine solitäre Metastase angenommen und deshalb eine räumlich begrenzte Bestrahlung mit schnellen Elektronen des Betatrons durchgeführt wurde, erfolgte diese zum Teil über ein direktes Feld. In Einzelfällen wurde auch mittels Tele-Caesium oder konventioneller Röntgen-Tiefentherapie bestrahlt.

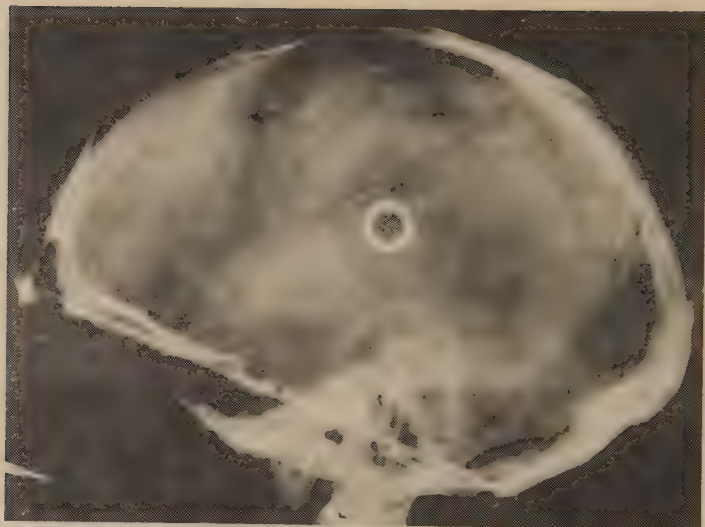


Abbildung 5a:
Lokalisationsaufnahme

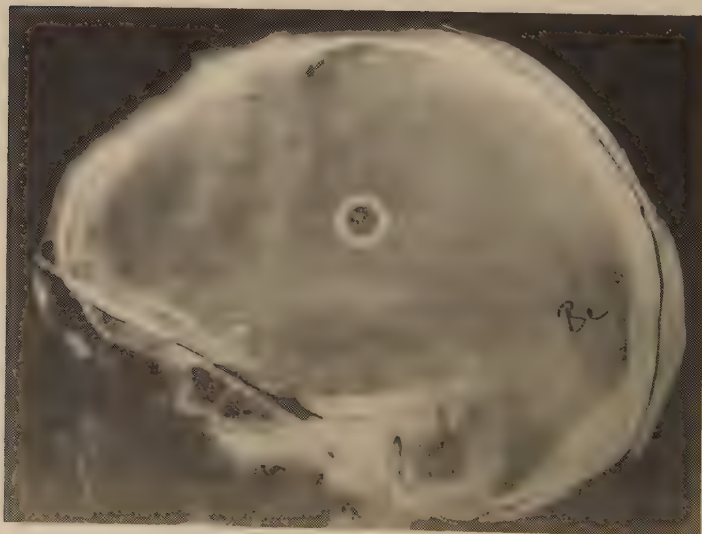


Abbildung 5b:
Lokalisationsaufnahme bei Verwendung der Schwermetallblende

2.2.2 Dosis und Fraktionierung

In der Regel erhielten die Patienten eine Gesamtdosis von 30 Gray (Bezugspunkt = Schädelmitte). Die kleinste Verabreichte Dosis betrug 15 Gray, die größte 65 Gray. Maßgebend für die Wahl der Zieldosis waren, wie bereits erwähnt, der Allgemeinzustand des Patienten, die Prognose des primären Tumorleidens und die Ausdehnung der Metastasen.

Um das begleitende Hirnoedem zu reduzieren, wurde die Bestrahlung anfangs mit einschleichenden Dosen eingeleitet. Hierbei erhielt der Patient zunächst 0,5 Gray, danach jeweils in den folgenden Bestrahlungssitzungen 0,5 Gray mehr, bis eine tägliche Dosis von 2 Gray erreicht war. Von da an wurde mit Einzeldosen von 2 Gray 4 mal wöchentlich weiterbestrahlt.

Später wurde unter gleichzeitiger Cortikoid-Therapie, zur Reduzierung und Prophylaxe des Hirnoedems von Beginn an mit der vollen Einzeldosis von 2 Gray 4 mal wöchentlich bestrahlt. Auf diese Weise konnte die Gesamtdosis von 30 Gray in 3-4 Wochen appliziert werden. Die Corticoide wurden in der Regel hoch dosiert, z.B. Dexamethason 4 x 4mg/Tag.

Je nach Höhe der insgesamt verabreichten Strahlendosis werden die Patienten im Folgenden in drei Gruppen eingeteilt:

Gruppe A: 15 - 25 Gray

Gruppe B: 26 - 39 Gray

Gruppe C: 40 Gray und mehr.

2.2.3 Rezidive

Von allen 81 Patienten kam es bei 7 (8,6 %) nach einer wie oben angegeben durchgeführten Strahlentherapie zum Rezidiv der Hirnmetastasen. In 4 Fällen handelte es sich um ein echtes Lokalrezidiv, in 2 Fällen um neu aufgetretene Kleinhirnmetastasen und in einem Fall um eine offenbar neue Großhirnmetastase. Bei einer Strahlenbelastung des Hirnschädels mit 25- 35 Gray war eine nochmalige Radiatio möglich, so daß eine Gesamtdosis zwischen 40 und 70 Gray resultierte.

Die Bestrahlung der Rezidive erfolgte allerdings nicht einheitlich: Bei 5 Patienten war in der ersten Bestrahlungsserie eine Tele-Kobalt-60 Bestrahlung über opponierende seitliche Felder durchgeführt, bei einem Patienten war mit schnellen Elektronen des Betatrons über ein direktes Feld bestrahlt worden.

In der zweiten Bestrahlungsserie erhielten drei der Rezidivpatienten eine nochmalige Tele-Kobalt-60 Bestrahlung über opponierende seitliche Schädelfelder, zwei Patienten Tele-Kobalt-60 Bestrahlung des Kleinhirnes über opponierende Felder und einer eine Bestrahlung über ein seitliches Tele-Kobalt-60-Feld.

Bei einem Patienten lagen drei Hirnmetastasen-Rezidive vor: Die erste Metastase, Tochtergeschwulst eines Adenokarzinoms unbekannter Lokalisation, wurde in einem auswärtigen Krankenhaus operativ entfernt; eine später aufgetretene Metastase im Kleinhirn wurde mit ultraharten Röntgenstrahlen bestrahlt. Das Rezidiv dieser Kleinhirnmetastase wurde später bei uns mittels Tele-Kobalt-60 nochmals erfolgreich behandelt. Erst die Bestrahlung eines nochmaligen

gen Rezidivs im Bereich des Großhirnes mußte bei einer Gesamtdosis von 60 Gray abgebrochen werden.

3. Ergebnisse

3.1 Durchführbarkeit der Bestrahlung

Von den geplanten Bestrahlungen konnten 60 (81 %) komplett, d.h. wie vorgesehen durchgeführt werden. Bei 14 Patienten (19 %) mußte die Behandlung abgebrochen werden, bei 11 wegen der Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

13 von diesen 14 Patienten waren bereits nach den ersten Bestrahlungssitzungen verstorben. Einer lebte noch 4 Wochen nach Abbruch der Therapie. Unmittelbar nach Abschluß der kompletten Bestrahlung sind drei weitere Patienten verstorben. Bei 6 Patienten (43 %) waren nach dem klinischen Aspekt die Progredienz oder die Komplikationen der Gehirnmetastasen als Todesursache anzunehmen. Von diesen wurden bei 3 Patienten eine Obduktion durchgeführt: In zwei Fällen wurde die Hirnmetastasierung als primäre Todesursache bestätigt.

Die übrigen 8 Patienten (57 %), bei denen die Bestrahlung abgebrochen wurde, waren an den Folgen des primären Tumorleidens verstorben. Alle drei Patienten, die unmittelbar nach Abschluß der kompletten Bestrahlung verstarben, erlagen der Progredienz der Hirnmetastasen. Die Tabelle 8 zeigt die Durchführbarkeit der Bestrahlung bei den unterschiedlichen primären Tumorleiden.

Tabelle 8

Durchführbarkeit der Bestrahlung

primäres Tumorleiden	komplett bestrahlt	abgebrochen	Gesamt
– Mamma-Karzinom	15 (75 %)	5 (25 %)	20
– Bronchial-Karzinom:			
kleinzelliges Karzinom	5 (83 %)	1 (17 %)	6
andere	9 (75 %)	3 (25 %)	12
– Hypernephrom	8 (100 %)	0	8
– unbekannter			
Primär-Tumor	7 (100 %)	0	7
– andere Tumoren	16 (76 %)	5 (24 %)	21
Gesamt	60 (81 %)	14 (19 %)	74

*Zahlen ohne Rezidivbestrahlungen (7 Patienten)

3.2. Wirkung

Als wichtigsten Erfolg der Strahlentherapie werten wir die Besserung der neurologischen Symptomatik bis hin zur vollständigen Rückbildung. Die antioedematöse Corticoidwirkung unterstützt die Strahlenwirkung, die in einer echten Reduzierung der Tumorzellzahl und damit des Tumolvolumens besteht.

3.2.1 Bedeutung des Alters

Wie bereits in der Abbildung 1, wurden die Patienten der Übersichtlichkeit wegen in drei Gruppen eingeteilt:

Gruppe I: bis 39 Jahre (4 Patienten*)

Gruppe II: 40-59 Jahre (28 Patienten)

Gruppe III: über 60 Jahre (28 Patienten)

* Zahlen der komplett bestrahlten Patienten.

Die Gruppe I mit den jüngeren Patienten war klein und kann nicht statistisch gewertet werden. In den beiden anderen Gruppen konnten wir eine Verbesserung der neurologischen Symptome bei 75 bzw. bei 85 % beobachten. Eine Verschlechterung trat unter der Behandlung bei 7 % bzw. bei 11 % ein. Vergleiche dazu die Ergebnisse in der Tabelle 9.

Tabelle 9

Die Wirkung der Hirnbestrahlung in Abhängigkeit vom Alter

Gruppe: Alter	n*	Wirkung: Besserung	unverändert	Verschlechterung
I : < 39 Jahre	4	4 (100 %)	—	—
II: 40-59 Jahre	28	24 (86 %)	2 (7 %)	2 (7 %)
III: 60 Jahre <	28	21 (75 %)	4 (14 %)	3 (11 %)
Gesamt	60	49 (82 %)	6 (10 %)	5 (8 %)

*Anzahl der komplett bestrahlten Patienten

3.2.2 Bedeutung der Grunderkrankung

Bei 49 Patienten (82 %) konnte eine deutliche Besserung der neurologischen Symptome festgestellt werden. 13 (87 %) der Mamma-Karzinom-Patientinnen zeigten eine Besserung, von den Bronchial-Karzinom-Patienten waren es 11 (79 %) und von den Hypernephrom-Patienten 6 (75 %), bei denen eine partielle oder vollständige Rückbildung der neurologischen Symptome erzielt werden konnte.

Eine Verschlechterung entweder des klinisch-neurologischen Zustandes oder des Allgemeinbefindens beobachteten wir bei 5 Patienten (8 %). Von diesen waren zwei Hypernephrom-Patienten und ein Patient mit colorectalem Karzinom. Die restlichen zwei waren ein Bronchial-Karzinom mit unklarem histologischen Aufbau und ein Mamma-Karzinom.

Eine Aufschlüsselung in Tabelle 10 zeigt die Ansprechbarkeit der Hirnmetastasen unterschiedlicher Grundkrankheiten auf die Bestrahlung. In dieser, sowie in den folgenden Tabellen werden nur die komplett bestrahlten Patienten berücksichtigt.

Tabelle 10

Bedeutung der Grunderkrankung für die Strahlenwirkung auf Hirnmetastasen

primäres Tumorleiden:	n*	Wirkung: Besserung	unverändert	Verschlechterung
— Mamma-Karzinom	15	13 (87 %)	1 (6,5 %)	1 (6,5 %)
— Bronchial-Karzinom:				
kleinzelliges —	5	4 (80 %)	2 (20 %)	
andere —	9	7 (78 %)	1 (11 %)	1 (11 %)
— Hypernephrom	8	6 (75 %)		2 (25 %)
— unbekannter Primärtumor	7	6 (86 %)	1 (14 %)	
— colorectales Karzinom	2	1 (50 %)		1 (50 %)
— andere	14	12 (86 %)	2 (14 %)	
Gesamt	60	49 (82 %)	6 (10 %)	5 (8 %)

* n = Anzahl der komplett bestrahlten Patienten

3.2.3 Bedeutung der klinischen Symptome für die Strahlenwirkung auf Hirnmetastasen

Da das Ziel der palliativen Behandlung in einer Verbesserung der Lebensqualität durch Verminderung der den Patienten belastenden Symptome besteht, wurde die Wirkung der Bestrahlung auf die neurologische Symptomatik untersucht. Bei dieser Analyse wurden leichtere Symptome des Hirndrucks, wie zum Beispiel Kopfschmerzen, von denen mit

motorischen oder sensiblen Störungen und von psychischen Veränderungen getrennt betrachtet, und ihr Ansprechen auf die Bestrahlung beurteilt.

Fast alle Patienten, die entweder unter Kopfschmerzen oder motorische Störungen litten, sprachen gut auf die Hirnbestrahlung an. Die Gruppe der Patienten dagegen, bei der psychische Veränderungen vorherrschten, insbesondere wenn diese in Kombination mit motorischen Störungen auftraten, wies den geringsten Therapieerfolg auf. Bei allen 6 Patienten, mit vorherrschenden Kleinhirnsymptomen, konnte eine Besserung der klinisch-neurologischen Symptome beobachtet werden. Der einzige Patient mit hypophysärer Metastasierung, mit dem Bild allgemeiner Schwäche und eines Diabetes insipidus, sprach nicht auf die Strahlentherapie an. Die Tabelle 11 zeigt die Wirkung der Bestrahlung auf die neurologische Symptomatik.

Tabelle 11

Bedeutung der neurologischen Symptomatik

Symptome:	n*	Wirkung:		
		Besserung	unverändert	Verschlechterung
1. Kopfschmerzen mit leichten psychischen Veränderungen oder Sensibilitätsstörungen	10	9 (90 %)	1 (10 %)	—
2. motorische Störungen (Paresen, Krampfanfälle) evtl. mit Kopfschmerzen, leichten psychischen Veränderungen oder Sensibilitätsstörungen	28	26 (93 %)	2 (7 %)	—
3. psychische Veränderungen evtl. mit Kopfschmerzen u./od. Sensibilitätsstörungen	11	7 (64 %)	3 (27 %)	1 (9 %)
4. motorische u. psychische Veränderungen	4	1 (25 %)	—	3 (75 %)
5. Kleinhirnsymptome: Schwindel, Ataxie	6	6 (100 %)	—	—
6. hypophysäre Symptome: Schwäche, Diabetes insipidus	1	—	—	1 (100 %)
Gesamt	60	49 (82 %)	6 (10 %)	5 (8 %)

* n = Anzahl der komplett bestrahlten Patienten

3.2.4 Abhängigkeit der Strahlenwirkung von der Dosis

Bei den verwendeten Strahlendosen konnte keine signifikanten Unterschiede im Therapieeffekt festgestellt werden.

In der Gruppe A mit 17 Patienten, die maximal 25 Gray erhielten, beobachteten wir eine Besserung der neurologischen Symptome bei 12 Patienten (71 %). Das Ergebnis gleicht damit etwa dem der Gruppe B - 35 Patienten, die maximal 39 Gray erhielten -. Hier besserte sich bei 29 Patienten (83 %) die Symptomatik. In Tabelle 12 wird die Wirkung bei unterschiedlichen Strahlendosen dargestellt.

Tabelle 12

Abhängigkeit der Strahlenwirkung von der Dosis

Strahlendosis:	n	Wirkung:		
		Besserung	unverändert	Verschlechterung
A 15 - 25 Gray	17	12 (71 %)	2 (12 %)	3 (17 %)
B 26 - 39 Gray	35	29 (83 %)	4 (11 %)	2 (6 %)
C 40 Gray <	8	8 (100 %)		
Gesamt	60*	49 (82 %)	6 (10 %)	5 (8 %)

*Anzahl der komplett bestrahlten Patienten

3.3. Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Als dosisabhängige Nebenwirkungen traten die typischen Strahlenreaktionen der Haut einschließlich-anhangsgebilde und des Gehirns auf. Hierbei zeigten sich geringe Unterschiede in Abhängigkeit von der Fraktionierung und der Wahl der Bestrahlungsfelder.

3.3.1 Einfluß der Fraktionierung auf die Strahlenwirkung

Die anfangs zur Verminderung des initialen Hirnoedems verwendete einschleichende Dosierung wurde in der Regel gut toleriert. Durch die kleinen Einzeldosen, mit anfangs 0,5 Gray, welche dann vorsichtig - wie bereits zuvor beschrieben - erhöht wurde, konnte die initiale Hirndrucksteigerung gering gehalten werden. Meistens wurde dann nach 1 Woche mit Einzeldosen von 1,5 - 2 Gray weiterbestrahlt.

Heute werden von den meisten Therapiezentren zur Verminderung des intrakranialen Oedems hochdosierte Corticoide verwendet. Dadurch kann die gefährliche initiale Hirndrucksteigerung gemindert werden, so daß es möglich ist, von Anfang an mit Einzeldosen von 2 Gray 4 x wöchentlich zu bestrahlen. Unter dieser kombinierten Therapie wurden auch bei uns keine bedrohlichen strahleninduzierten Hirnoedeme beobachtet.

3.3.2 Strahlenreaktion der Haut und-anhangsgebilde

Als Strahlenreaktion der Haut trat regelmäßig das typische leichte Erythem und Oedem auf, sowie ein unterhalb von 40 Gray reversibler Haarausfall. Schwerere Strahlenreaktionen wie Bläschenbildung, feuchte Epitheliolyse oder gar

Nekrosen sind bei der von uns verwendeten Technik, der gewählten Fraktionierung und der Gesamtdosis nicht zu erwarten und auch nie aufgetreten.

Bei höheren Dosen, insbesondere bei Rezidivbestrahlungen, waren die bleibenden Hautveränderungen wie die Hyperpigmentierung und die irreversible Epilation nicht mehr zu vermeiden.

3.3.3 Strahlenreaktionen des Gehirnes

Die initiale Strahlenreaktion des Gehirnes, eine radiogene Encephalitis stellt die gefährlichste Nebenwirkung dar. Die damit einhergehende Steigerung des Hirndruckes kann heute jedoch zuverlässig mittels hochdosierter Corticoid-Therapie vermieden werden. Fast alle unsere Patienten erhielten Dexamethason, in Einzelfällen wurden zusätzlich Sorbitinfusionen, Diuretika und Antiepileptika gegeben.

Bei 5 Patienten wurde postmortal eine neuropathologische Obduktion durchgeführt. Hierbei wurden weder Fröhschäden als Glia- und Gefäßproliferationen, noch Spätschäden in Form von Hirnnekrosen beschrieben.

Bei einigen Patienten wurde nach der Bestrahlung eine computertomographische Kontrolluntersuchung durchgeführt. Diese Untersuchungstechnik wurde jedoch nicht routinemäßig eingesetzt, da der neurologische Befund in der Regel zur Beurteilung des Palliativeffektes völlig ausreicht. Bei den Patienten, bei denen ein Verdacht auf Rezidiv-Hirnmetastasen vorlag, wurde der Befund dagegen mittels Computertomographie kontrolliert. Bei diesen Untersuchungen wurden nie Strahlennekrosen des Gehirnes beschrieben.

3.3.4 Übrige Strahlenwirkungen

Unter den verabreichten Dosen, die immer niedriger als 10 Gray pro Woche lagen, wurden Allgemeinreaktionen im Sinne eines Strahlensyndroms nicht beobachtet, sind bei den relativ geringen Volumendosen auch nicht zu erwarten. Einige Patienten klagten unter Bestrahlung über passagere Sehstörungen, möglicherweise durch eine Reizung des Nervus opticus bedingt.

Mit Hilfe der geschilderten Bestrahlungstechnik, der individuellen Bestrahlungsplanung und Feldlokalisation konnten der Gesichtsschädel, die Glandula parotis und die Ohrmuscheln stets zuverlässig geschont werden.

3.4 Rezidive

Von den 7 Patienten, bei denen nach der ersten Bestrahlungsserie ein Rezidiv der Hirnmetastasen auftrat, das wiederum strahlentherapeutisch behandelt wurde, waren drei Mamma-Karzinom-Patientinnen. Die übrigen primären Tumorerkrankungen, bei denen eine zweite Bestrahlung wegen Rezidivierung der Hirnmetastasen durchgeführt werden mußte, sind in Tabelle 13 aufgezeichnet.

Tabelle 13

Primäre Tumorlokalisation bei Patienten, die eine zweite Bestrahlungsserie wegen rezidivierender Hirnmetastasen erhielten

Grundleiden	Anzahl der Patienten
— Mamma-Karzinom	3 von 15
— Bronchial-Karzinom	1 von 14
— Hypernephrom	0 von 8
— unbekannter Primärtumor	2 von 7
— andere Tumoren	2 von 16
Gesamt	7 von 60*

* = Anzahl der komplett bestrahlten Patienten

Die Methodik der Rezidivbestrahlung wurde bereits in Kapitel 2.2.3 ausführlich behandelt.

3.4.1 Durchführbarkeit und Wirkung der ersten und zweiten Bestrahlungsserien

Die erste Bestrahlungsserie, die bei allen 7 Rezidivpatienten komplett durchgeführt werden konnte, brachte bei jedem der Patienten eine Besserung der klinisch neurologischen Symptome.

Die mittlere Dauer der Wirkung bis zum Auftreten des

Rezidivs betrug 5,6 Monate. Die mediane Zeit betrug 7 Monate.

Bei 6 von den 7 Patienten konnte die zweite Bestrahlung wiederum komplett durchgeführt werden. Eine Patientin verstarb zu Beginn der Rezidivbehandlung.

Die zweite Bestrahlung konnte nochmals eine Besserung der klinisch-neurologischen Symptome bei 5 Patienten herbeiführen, bei einem Patienten blieb der Befund konstant.

Bei dem Patienten, der drei Bestrahlungsserien erhielt, konnten die letzten zwei Behandlungen einen Befundstillstand herbeiführen. Die dritte Bestrahlung wurde allerdings vorzeitig bei Erreichen einer Gesamtdosis von 60 Gray abgebrochen.

3.5. Überlebenszeiten und Todesursachen

Da der Zeitpunkt der Diagnosestellung von Hirnmetastasen und der Beginn der spezifischen Therapie in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik zu stark variieren, definieren wir hier als Überlebenszeit die Zeitspanne - vom Abschluß einer komplett durchgeführten Bestrahlung bis zum Eintritt des Todes.

Von der Gruppe der komplett bestrahlten 60 Patienten konnten 56 Patienten bis zum Tode beobachtet werden. 2 Patienten waren wegen Umzugs aus der Beobachtung ausgeschieden. 2 Patienten leben noch, ein Hypernephrom-Patient seit 6 Monaten und ein weiterer Patient mit embryonalem Hoden-Karzinom seit 15 Monaten.

Die mittlere Überlebenszeit der Gesamtgruppe betrug 5,6 Monate, die mediane Überlebenszeit 4 Monate. Außer den Patienten, die bereits während der Bestrahlung verstorben waren, starben 3 weitere Patienten unmittelbar nach Abschluß einer kompletten Radiatio. Die längste beobachtete Überlebenszeit betrug 2 Jahre.

Die Todesursache konnte meist nur aus dem klinischen Bild abgeleitet werden. Bei 20 Patienten wurde die Obduktion durchgeführt.

16 (29 %) unserer Patienten waren an Progredienz der Gehirnmetastasierung verstorben. Die übrigen 40 Patienten (71 %) verstarben entweder an Progredienz des primären Tumorleidens oder an interkurrenten Krankheiten. Ein Harnblasen-Karzinom-Patient verstarb 16 Monate später an Hirnmetastasen eines Zweittumors, eines histologisch bestätigten Bronchial-Karzinoms.

3.5.1 Überlebenszeit und Todesursache in Abhängigkeit vom Alter

In der Beurteilung des Einflusses des Alters auf die Überlebenszeit und die Todesursache, wurde die Gruppenunterteilung wie in Kapitel 2.1.1 und 3.2.1 verwendet.

In der Gruppe der jüngeren Patienten betrug die mittlere Überlebenszeit 8,3 Monate. Die Mehrzahl der Patienten, d.h. die beiden älteren Gruppen, zeigten eine mittlere Überlebenszeit von 5,3 Monaten. Einige der Patienten waren unmittelbar nach Abschluß der Bestrahlung verstorben. Die älteste Patientin hatte mit 84 Jahren die längste beobachtete Überlebenszeit von 2 Jahren.

Etwa 1/3 der Patienten aller drei Gruppen verstarben somit an einer Progredienz der Hirnmetastasierung. Die restlichen 2/3 der Patienten erlagen entweder der Progredienz des primären Tumorleidens oder interkurrenten Krankheiten. In Tabelle 14 wird die mittlere Überlebenszeit und die Todesursache in Abhängigkeit vom Alter dargestellt.

Tabelle 14:

Überlebenszeiten und Todesursachen in Abhängigkeit vom Alter

Gruppe:	n*	Alter	mittlere Überlebenszeit	Todesursache:	
				cerebral	andere
I	4	< 39 J.	8,3 Mon.	1 (33 %)	2 (67 %)
II	28	40 – 59 J.	5,3 Mon.	6 (22 %)	21 (78 %)
III	28	60 J. <	5,3 Mon.	9 (35 %)	17 (65 %)

*n = Anzahl der komplett bestrahlten Patienten

3.5.2. Überlebenszeit und Todesursache in Abhängigkeit von der Grunderkrankung

Bei den 15 Patientinnen mit Mamma-Karzinom, die eine komplette Bestrahlung erhielten, betrug die mittlere Überlebenszeit 8 Monate, die mediane Überlebenszeit 6 Monate. Die längste beobachtete Überlebenszeit der Mamma-Karzinom-Patientinnen lag bei 2 Jahren. Eine Patientin war wegen Umzugs aus der Beobachtung ausgeschieden.

Bei der zweitgrößten Gruppe unseres Patientengutes, den Bronchial-Karzinomen, aus der 14 Patienten eine komplette Bestrahlung erhielten, betrug die mittlere Überlebenszeit 3,6 Monate. Die mediane Überlebenszeit lag bei 3 Monaten. Die längste bei den Bronchial-Karzinom-Trägern beobachtete Überlebenszeit betrug 9 Monate. Nach der histologischen Unterteilung fand man mittlere Überlebenszeiten: Bei kleinzelligem Karzinom von 4 Monaten, bei nicht kleinzelligen (Adeno-, plattenepithelial-, großzellig-) von 3,7 Monaten und bei unbekannter Histologie von 3,3 Monaten. Die Unterschiede sind nicht signifikant. Abbildung 6 zeigt die Überlebenszeiten bei den in unserem Krankengut am häufigsten vertretenen Tumorerkrankungen, sowie die des Gesamtkrankengutes.

Von den 15 Mamma-Karzinom-Patientinnen starben 3 an einer Progredienz der Hirnmetastasierung, von den 14 Bronchial-Karzinom-Patienten waren es zwei.

Die Überlebenszeiten und Todesursachen der weiteren häufigsten Tumorleiden unseres Krankengutes werden in der Tabelle 15 zusammengestellt.

Abbildung 6
Überlebenszeiten der wegen Hirnmetastasen behandelten Mamma - Karzinom und Bronchial - Karzinom Patienten sowie des Gesamtkrankengutes.

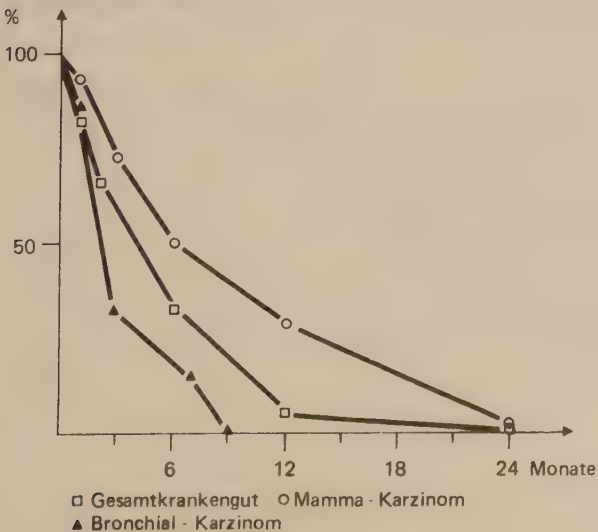


Tabelle 15:

Überlebenszeiten und Todesursachen in Abhängigkeit von der Grunderkrankung

primäres Tumorleiden	n	mittlere Überlebenszeit	Todesursache	
			cerbral	andere
— Mamma-Karzinom	15 [*] -1	8 Mon.	3 (21 %)	11 (79 %)
— Bronchial-Karzinom	14 [*] -1	3,6 Mon.	2 (15 %)	11 (85 %)
kleinzelliges-		4 Mon.	0	5 (100 %)
andere-		3,6 Mon.	2 (25 %)	6 (75 %)
unklare Histologie		3,3 Mon.		
— Hypernephrom	8 [*] -1	5,4 Mon.	3 (43 %)	4 (57 %)
— unbekannter Primär- Tumor	7	4,7 Mon.	4 (57 %)	3 (43 %)
— colorectales Karzinom	2	2,5 Mon.	—	2 (100 %)
— andere Tumoren	14 [*] -1	5,6 Mon.	4 (31 %)	9 (69 %)
Gesamt	60 [*] -4	5,6 Mon.	16 (29 %)	40 (71 %)

* aus der Kontrollgruppe ausgeschiedene Patienten

3.5.3 Überlebenszeit und Todesursache in Abhängigkeit von Symptomatik

Ob die beschriebenen klinischen und neurologischen Symptome nach Bestrahlung unterschiedliche Überlebenszeiten erkennen ließen, wurde ebenfalls analysiert.

Die 10 Patienten, die Kopfschmerzen als einziges klinisches Symptom aufwiesen, zeigten eine mittlere Überlebenszeit von 6,4 Monaten und eine mediane Überlebenszeit von 4 Monaten. Hier betrug die längste beobachtete Überlebenszeit 15 Monate.

Bei den Patienten, deren Hauptsymptom die motorischen Störungen, wie Paresen und Krampfanfälle waren, betrug die mittlere Überlebenszeit 7,5 Monate und die mediane 6 Monate. Die längste beobachtete Überlebenszeit lag in dieser Gruppe bei 24 Monaten.

Die Gruppe der Patienten, bei denen die psychischen Veränderungen im Vordergrund standen, wies eine mittlere Überlebenszeit von 2,3 Monaten und eine mediane von 2 Monaten auf. Die längste beobachtete Überlebenszeit betrug hier 4 Monate.

Unter diesen drei Gruppen waren die Patienten, die als einzigstes Symptom über Kopfschmerzen klagten, am häufigsten entweder an Progredienz des primären Tumorleidens oder interkurrent verstorben. Von den Patienten mit psychischen Veränderungen war dagegen die Progredienz der Hirnmetastasen bei 3 von 9 Patienten die Todesursache. In der Tabelle 16 werden die mittleren Überlebenszeiten und die Todesursachen in Abhängigkeit von der Symptomatologie gezeigt.

Tabelle 16:

Überlebenszeiten und Todesursachen in Abhängigkeit von Symptomatologie

Symptome*	n	mittlere Überlebenszeit	Todesursache	
			cerebral	andere
1. Kopfschmerzen . . .	10 ** -1	6,4 Mon.	1 (11 %)	8 (89 %)
2. motorische Störungen . . .	28 ** -1	7,4 Mon.	6 (22 %)	21 (78 %)
3. psychische Verände- rungen . . .	11 ** -2	2,3 Mon.	3 (33 %)	6 (67 %)
4. motorische u. psychische Veränderungen	4	2,8 Mon.	2 (50 %)	2 (50 %)
5. Kleinhirnsymptome	6	6 Mon.	3 (50 %)	3 (50 %)
6. hyphophysäre Symptome	1	2 Wo.	1 (100 %)	

*Gruppenunterteilung wie 3.2.3., Tabelle 11

** aus der Kontrollgruppe ausgeschiedene Patienten

3.5.4 Überlebenszeit und Todesursache in Abhängigkeit von der Strahlendosis

In der Gruppe A, die eine Palliativbestrahlung bis maximal 25 Gray erhielt, betrug die mittlere Überlebenszeit 4,3 Monate und die mediane 2 Monate. Die längste beobachtete Überlebenszeit war 15 Monate.

Die Mehrzahl der Patienten aus der Gruppe B, die eine Dosis von 26-39 Gray erhielten, zeigten eine mittlere Überlebenszeit von 6,3 Monaten und eine mediane von 4 Monaten. Am längsten lebte hier eine Patientin bis zu 24 Monate nach Abschluß der kompletten Radiatio.

In der dritten Gruppe, die über 40 Gray erhielt, betrug die mittlere Überlebenszeit 5,6 Monate und die mediane 4,5 Monate. Die längste beobachtete Überlebenszeit war 9 Monate.

In jeder der drei Gruppen verstarben etwa 1/3 der Patienten an Progredienz der Hirnmetastasierung. Die übrigen 2/3 waren an Progredienz des primären Tumorleidens oder interkurrent verstorben.

Die Tabelle 17 zeigt die Überlebenszeiten und Todesursachen in Abhängigkeit von der verabreichten Strahlendosis.

Tabelle 17:

Überlebenszeiten und Todesursachen in Abhängigkeit von der Strahlendosis

Strahlendosis	n	mittlere Überlebenszeit	Todesursache	
			cerebral	andere
A > 25 Gray	17 * -1	4,3 Mon	5 (31 %)	11 (69 %)
B 26-39 Gray	35 * -3	6,3 Mon	10 (31 %)	22 (69 %)
C 40 Gray <	8	5,6 Mon	1 (12 %)	7 (88 %)

*aus der Kontrollgruppe ausgeschiedene Patienten

3.5.5 Überlebenszeiten und Todesursachen bei Patienten mit Rezidiven

Bei den 6 Patienten, bei denen eine komplette zweite Bestrahlungsserie wegen Rezidivs der Hirnmetastasen durchgeführt werden konnte, betrug die mittlere Überlebenszeit nochmals 8,2 Monate, die mediane Überlebenszeit nach der Rezidivbestrahlung 13 Monate.

Bei diesen Patienten, die beim Auftreten des Rezidivs erneut bestrahlt werden konnten, betrug die mittlere Über-

lebenszeit nach Abschluß der ersten Bestrahlungsserie sogar insgesamt 15,2 Monate und die mediane 13,7 Monate.

Der Patient, bei dem eine dritte Bestrahlungsserie durchgeführt wurde, überlebte nach Abschluß der ersten Bestrahlung der Hirnmetastasen insgesamt 22 Monate und verstarb schließlich an cerebralen Symptomen.

Drei weitere Patienten erlagen nach der zweiten Bestrahlung der Progredienz der Hirnmetastasierung, zwei starben an Progredienz des primären Tumorleidens oder interkurrent.

4. Diskussion

Fast 30 Jahre technischer und medizinischer Entwicklung sind seit CHAOS (13) Arbeit über Bestrahlung von Hirnmetastasen mit Röntgenstrahlen vergangen. Hirnmetastasen werden heute, dank vieler Fortschritte, in der Tumordiagnostik und Therapie häufiger diagnostiziert und behandelt.

Durch Zytostatika-Therapie lassen sich auch fortgeschritten metastasierte Tumoren in Remission bringen.

Die Hirnmetastasen aber bleiben in ihrem Wachstum uneinflusst, da die Zytostatika im Gehirn keine genügend hohe Konzentrationen erreichen. So können in der letzten Zeit zunehmend auch bei solchen Tumorerkrankungen, bei denen früher Hirnmetastasen nur sehr selten betrachtet wurden, cerebrale Absiedlungen diagnostiziert werden. MAYER (38) hat über Ovarial-Karzinom-Patientinnen berichtet, bei denen dank verlängerter Überlebenszeiten, jetzt häufiger Hirnmetastasen (speziell bei jüngeren Frauen) auftreten.

Randomisierte Studien mit dem Ziel, die optimale Palliativbehandlung für Gehirnmetastasen zu entwickeln, werden weltweit durchgeführt.

4.1 Patientengut

Das beobachtete Patientengut entspricht hinsichtlich der Altersverteilung, des Geschlechtes und der Tumortypen dem anderer Autoren (18, 35, 37, 58, 59).

Entsprechend der allgemeinen Geschlechtsverteilung überwog die Gruppe der Frauen mit 54 %. 2/3 unserer Patienten waren zwischen 50 und 70 Jahre alt.

4.2 Grunderkrankungen, Metastasierungsart und Symptomatik

Neben dem Mamma-Karzinom, wo bei ca. 10 % der Patienten im Stadium IV Gehirnmetastasen zu erwarten sind (22), bildet das Bronchial-Karzinom eine weitere wichtige Behandlungsgruppe (5, 17, 23, 48, 49, 58, 61, 66).

Beides sind meist gut auf Chemotherapie ansprechende Tumoren. Bei den heute erreichten längeren Überlebenszeiten werden hier in den letzten Jahren häufiger Hirnmetastasen diagnostiziert (23, 64).

Weitere, häufig ins Gehirn metastasierende Tumoren sind das Hypernephrom und das maligne Melanom. Häufig bleibt jedoch das primäre Tumorleiden unbekannt. In Tabelle 18 sind die behäufigsten behandelten primären Tumorleiden unterschiedlicher Autoren aufgeschlüsselt.

Tabelle 18

Strahlentherapeutisch behandelte Hirnmetastasen unterschiedlicher Tumoren

Autor:	Mamma-Karzinom	Bronchial-Karzinom	unbekannter Primärtumor	Hyper-nephrom	malignes Melanom
eigene	28 %	23 %	10 %	10 %	2 %
Chao (13)	13 %	31 %	8 %	8 %	7 %
Berry (5)	17 %	30 %	17 %	11 %	6 %
Sauer (49)	19 %	48 %	7 %	4 %	6 %
Hendrickson (28)	18 %	62 %			
Zimm (66)	14 %	64 %	8 %	2 %	4 %

Etwa die Hälfte unserer Patienten hatte neben Hirnmetastasen weitere Organmetastasen; dies entspricht der in der Literatur beschriebenen Häufigkeit von 38-94 % (5,49,58,61). In der Mehrzahl der Studien (17,58) und im eigenen Patientengut wiesen fast alle Mamma-Karzinom-Patientinnen weitere Organmetastasen außerhalb des Gehirnes auf. Die große Häufigkeit der pulmonalen Metastasen unter den Patienten, die Hirnmetastasen bekommen, ist signifikant (14); dies kann auch in unserem Patientengut demon-

striert werden, denn bei 80 % unserer Mamma-Karzinom-Patientinnen waren Lungenmetastasen nachweisbar. Der Zeitpunkt des Auftretens von Gehirnm metastasen ist jedoch unabhängig vom aktuellen Tumorstadium. Laut DISTEPHANO (18) waren 44 % der Mamma-Karzinom-Patientinnen hinsichtlich der Metastasen nicht progredient oder in Remission und 70 % standen unter Chemotherapie beim Auftreten der Gehirnm metastasen. Die in anderen Studien beobachtete Häufigkeit der Bronchial-Karzinome (28,49,66) bestätigt die ausschlaggebende Rolle der Lunge für den hämatogenen Streuungsweg der Hirnmetastasen.

Nach Autopsieberichten bekannter Zentren sind solitäre Hirnmetastasen selten. In bis 86 % wurden multiple Metastasen intracerebral diagnostiziert (3,8,14,24,35,36,47,49). Wir konnten praetherapeutisch mittels Elektroencephalographie, Computertomographie und Hirnszintigraphie multiple Metastasen bei 49,4 % der Patienten beobachten.

Dass die Metastasen häufiger supratentoriell im Bereich des Großhirnes zu beobachten sind, wird über die vermehrte Durchblutung der Carotiden (56) oder über die Durchblutungsverhältnisse der Arteria cerebri media (6) zu erklären versucht. Reichlich 2/3 der Hirnmetastasen unseres Patientengutes lagen supratentoriell. ASK-UPMARK (3) hat jedoch bereits 1956 das Normalgewicht des cerebrums zu cerebellum verglichen, und er stellt fest, daß bei einem Verhältnis von 9/1 die Kleinhirnm metastasen relativ überwiegen. Diese infratentoriellen Massenläsionen werden früher klinisch manifest als die "ruhenden" Großhirnm metastasen (6). CHASON (14) beschrieb, daß im Kleinhirn multiple und solitäre Metastasen genauso häufig auftreten. Er

äußert den Verdacht, daß bei diesen Patienten die Überlebenszeiten zu kurz sind, als daß es zu weiteren Manifestationen kommen könnte.

Entsprechend der Häufigkeit der multiplen Hirnmetastasen, konnten solche bei 61 % unserer Mamma-Karzinom-Patientinnen praetherapeutisch diagnostiziert werden. Von den Bronchial-Karzinom-Patienten waren es 47 %. Der tatsächliche Anteil der multiplen Hirnmetastasen dürfte jedoch noch höher liegen (8,14). Dass bei 6 von unseren 8 Hypernephrom-Patienten eine solitäre Hirnmetastase vorlag, entspricht der aus der Literatur bekannten Metastasierungsart des Tumors., d.h. seine Neigung zu solitären Absiedlungen (50,51,56).

Der initiale körperliche und neurologische Status des Patienten ist von wesentlicher prognostischer Bedeutung (7,22,66). Je besser der allgemeine und neurologische Zustand des Patienten ist, desto größerer therapeutischer Erfolg ist demnach nach Bestrahlung zu erwarten. Auch unsere Analyse bestätigt diesen Zusammenhang (vergleiche Tabelle 16).

ORDER (42) und SHEHATA (54) propagieren zur Überprüfung des Therapieerfolges eine Einteilung der Patienten nach den allgemeinen, körperlichen und neurologischen Zustand in vier Gruppen. In der Gruppe der Patienten mit geringeren neurologischen Symptomen sind z.B. bessere und schnellere Therapieerfolge beobachtet worden. Die Tabelle 19 zeigt die "funktionelle Klassifizierung" nach ORDER.

Tabelle 19

Funktionelle Klassifizierung von Patienten mit Hirnmetastasen nach Order (42)

Gruppe	Definition
1.	intellektuell und körperlich arbeitsfähig; minimale neurologische Zeichen
2.	intellektuell unauffällig; körperlich in der Lage für sich zu sorgen; minimale Betreuung notwendig; neurologische Zeichen vorhanden, aber nicht besonders wesentlich
3.	stärkere neurologische Ausfälle, so daß stationäre Aufnahme notwendig ist; Patient ist ansprechbar
4.	ernster körperlicher und neurologischer Zustand, vollständig hilflos; Patient im Stupor oder Koma

4.3 Wirkung, Überlebenszeit und Todesursache

4.3.1 Abhängigkeit vom Alter

Altersabhängige Wirkungsunterschiede waren in unserem Patientengut nicht festzustellen. In den beiden größeren Patientengruppen (40-59 Jahre und über 60 Jahre) konnte bei 75-86 % der Patienten eine Besserung der neurologischen Symptome erreicht werden. Die Überlebenszeiten nach Auftreten von Gehirnmetastasen waren in allen Altersgruppen etwa gleich. Bei fast 1/3 der Patienten aller Altersstufen trat der Tod unter den Zeichen einer Fortschreitenden Hirnmetastasierung ein.

ARONSON (2) stellte in einer Studie fest, daß die Kinder die höchste Rate an Gehirnmetastasen aufweisen, und deren Auftreten mit höherem Alter dagegen seltener wird.

DISTEPHANO (18) beobachtete ebenfalls ein längeres Intervall zwischen Entdeckung des primären Tumorleidens und dem Auftreten von Gehirnmetastasen bei älteren Mamma-Karzinom-Patientinnen. Diese langen Latenzzeiten konnten auch bei unseren älteren Patientinnen beobachtet werden.

4.3.2 Abhängigkeit von der Grunderkrankung

Die behandelten Patienten reagierten überwiegend unabhängig von der primären Tumorerkrankung auf die Bestrahlung. Sicher spielt für die Strahlenempfindlichkeit von Tumoren und Metastasen der Zelltyp eine wesentliche Rolle; es handelt sich aber bei den beiden Haupttumortypen des eigenen Krankengutes - Mamma-Karzinom und Bronchial-Karzinom - häufig um undifferenzierte und somit strahlensensible Tumoren. Aber auch Hirnmetastasen von Hypernephromen, die als relativ radioresistent gelten, konnten in 6 von 8 Fällen günstig beeinflußt werden.

Insbesondere hinsichtlich der Wirkung auf die klinisch neurologischen Symptome wurden bei den beiden Hauptgruppen keine Unterschiede festgestellt. Bei 80 % der Patienten konnte eine Besserung der Symptome und damit auch der Lebensqualität bewirkt werden. Diese Ergebnisse entsprechen ziemlich genau denen anderer Studien (8,23,27,40,42,49,58,59,61). In Tabelle 20 werden die Wirkungen bei Bestrahlung von Hirnmetastasen anderer Auto-
ren dargestellt.

Tabelle 20

Wirkung der Strahlentherapie auf Hirnmetastasen von Mamma- und Bronchial-Carzinomen im Literaturvergleich

Autor	gebesserte Mamma-Karzinome		gebesserte Bronchial-Karzinome	
eigene	13/15	(87 %)	11/14	(79 %)
Glanzmann (23)	12/18	(67 %)	41/53	(78 %)
Sauer (49)	14/23	(61 %)	36/58	(62 %)

Selbst bei den fälschlicherweise als weitgehend strahlenresistent geltenden malignen Melanomen konnte CARELLA (12) 1980 bei 60 Patienten Hirnmetastasen eines malignen Melanoms, hinsichtlich der neurologischen Symptome in 76 % durch Bestrahlung bessern.

Die histo-pathologischen Eigenschaften des primären Tumoreleidens sind für die Gesamtüberlebenszeit jedoch relevant (8,17,28). Die mediane Überlebenszeit unseres Patientengutes, definiert als die Zeitspanne vom Abschluß der kompletten Radiatio bis zum Zeitpunkt des Todes, betrug 4 Monate. Die Überlebenszeit variiert in anderen Studien zwischen 3-6 Monaten. Trotz der unterschiedlichen Definitionen der Überlebenszeit (zum Teil ab Entdeckung der Hirnmetastasen bezeichnet) zeigen sich keine signifikanten Unterschiede (15,25,45,58,61). In Tabelle 21 sind die Schrifttumsangaben zur Überlebenszeit von Patienten mit Hirnmetastasen nach Bestrahlung zusammengestellt.

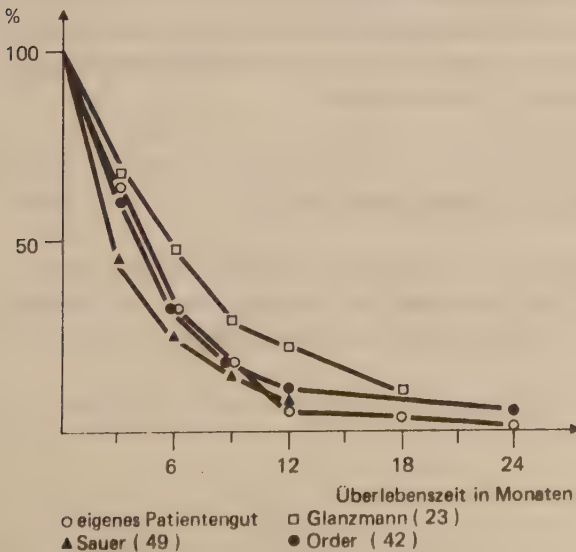
Tabelle 21
Überlebenszeit der Patienten nach Bestrahlung von Hirnmetastasen

Autor:	Überlebenszeit in Monaten:					
	3	6	9	12	18	24
eigene	64 %*	32 %	18 %	5 %	2 %	—
Sauer (49)	45 %	25 %	15 %	8 %	—	—
Glanzmann (23)	68 %	47 %	29 %	22 %	10 %	7 %
Deutsch (17)	60 %	31 %	—	12 %	—	—
Order (42)	60 %	32 %	18 %	10 %	—	—

*prozentueller Anteil der noch lebenden Patienten bei Abschluß der Studie

In der Abbildung 7 werden die Überlebenszeiten von Patienten mit bestrahlten Hirnmetastasen aus unterschiedlichen Studien graphisch gegenübergestellt.

Abbildung 7
Vergleichende Darstellung der Überlebenszeiten



Unabhängig vom gleichen Ansprechen auf die Bestrahlung (28) fanden wir einen signifikanten Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den beiden Hauptgruppen, d.h. Patienten mit Mamma- und Bronchial-Karzinom. Trotz der ausgedehnten Organmetastasierung neben den Hirnmetastasen, weisen die Mamma-Karzinom-Patientinnen wesentlich längere Überlebenszeiten auf. Die mediane Überlebenszeit betrug hier 6 Monate, die der Bronchialkarzinom-Patienten hingegen nur 3 Monate.

Dieses entspricht auch den Erkenntnissen anderer Autoren (43,58). Die längere Überlebenszeit der Mamma-Karzinom-Patientinnen spiegelt die recht effektiven therapeutischen Möglichkeiten auf den Primärtumor und die anderen Organmetastasen wieder. Die Prognose eines metastasierenden Bronchial-Karzinoms, besonders die des kleinzelligen Karzinoms ist dagegen deutlich schlechter. BORGELT (7) hat anhand seiner Studie der Radiation-Therapy-Oncology-Group (RTOG) festgestellt, daß von den ambulant behandelten Patienten die Mamma-Karzinome länger überlebten, als die Bronchial-Karzinome. Bei stationärer Behandlung (negative Auswahl) konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

Bei Patienten mit Hirnmetastasen eines malignen Melanoms hatte CARELLA bereits festgestellt (16), daß die medianen Überlebenszeiten von 10-14 Wochen nicht schlechter waren, als die bei anderen Primärtumoren.

4.3.3 Abhängigkeit von der Symptomatik

Über die Bedeutung des Allgemeinzustandes und die des neurologischen Initialstatus für die Prognose der Patienten wurde bereits im Kapitel 4.2 berichtet.

Die Wirkung, die oft schon nach wenigen Bestrahlungssitzungen einsetzte, differierte zeitlich und in ihrer Intensität in Abhängigkeit von der Stärke der primären Symptomatik. BORGELT (7) beobachtete, daß Patienten mit geringerer neurologischer Symptomatik besser ansprachen, als die mit ausgeprägten Symptomen. Im eigenen Krankengut zeigten ebenfalls die Patienten mit leichterer Hirndrucksymptomatik, z.B. Kopfschmerzen, Hirnnervenausfälle oder geringere motorische Störungen, eine Besserung in 93 % der Fälle. Die Ergebnisse entsprechen denen von HENDRICKSON (28) und von ZIMM (66), die festgestellt haben, daß neben dem guten Allgemeinzustand die Symptome leichteren Hirndrucks die wichtigsten prognostisch günstigsten Faktoren sind. Die schlechteste Ansprechbarkeit fanden beide in der Gruppe der Patienten mit psychischen Veränderungen. Gleiche Erfahrungen konnten am eigenen Krankengut gewonnen werden, insbesondere wenn die Symptome mit motorischen Störungen kombiniert waren.

Hinsichtlich der Überlebenszeit zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede: Patienten mit Kopfschmerzen als Hauptsymptom wiesen eine mediane Überlebenszeit von 4 Monaten auf, die mit Paresen von 6 Monaten und die mit psychischen Veränderungen lediglich von 2 Monaten.

Die Hirnmetastasen waren bei den Patienten mit psychischen Veränderungen und mit Kleinhirnsymptomen in 33-50% die Todesursache, etwas häufiger als bei leichterer Symptomatik.

4.4 Bestrahlungsmethoden

Die nach individuellem Bestrahlungsplan und

Therapiesimulation durchgeführte Hochvolttherapie des Gesamtschädels konnte bei der Mehrzahl der Patienten komplett, d.h. wie geplant durchgeführt werden. Die Wirkung war in allen Gruppen gleich, sowohl hinsichtlich der Besserung der neurologischen Symptome als auch der Überlebenszeit.

Fast alle unsere Patienten erhielten Corticoide zur Behandlung bzw. zur Prophylaxe der intracraniellen Drucksteigerung. Unter dieser Begleitbehandlung konnte von Beginn an mit Einzeldosen von 2 Gray 4 mal wöchentlich bestrahlt werden (statt der früher üblichen einschleichen- den Fraktionierung).

Die Radiation-Therapy-Oncology-Group (RTOG) hat seit 1971 Ergebnisse mehrerer randomisierter Studien publiziert (7,12,22,28,33,34), um "mit einer optimalen palliativen Behandlungsmethode die Häufigkeit, die Schnelligkeit und die Dauer der Linderung zu maximieren, und die Morbidität, das Leiden und die Kosten für den Patienten zu minimieren" (28). Die aus dieser Gruppe am häufigsten zitierte Arbeit von HENDRICKSON (28) erfaßte etwa 1000 Patienten. Er stellte fest, daß eine Linderung neurologischer Symptome und eine Erhöhung der Überlebenszeit ziemlich unabhängig von der Höhe der Gesamtstrahlendosis (20-40 Gray) zu erreichen ist.

Für Patienten mit relativ günstiger Prognose (z.B. Mamma-- Karzinom ohne extracraniale Metastasen) hatte GELBER (22) 1980 versucht, eine optimale Strahlendosis zur Behandlung von Hirnmetastasen zu finden, aber auch er fand praktisch gleiche Ergebnisse bei Dosen zwischen 20 und 40 Gray.

Nach den Mitteilungen von KRAMER (33) und KURTZ (34) können keine Vorteile durch stärkere Fraktionierung oder höhere Einzeldosen gewonnen werden.

Seit SHEHATA (54) 1954 werden Versuche mit "konzentrierter Strahlentherapie" bei ausgewählten Patienten durchgeführt (1,4,9,44,53,58,65). Die Dosen variieren hier zwischen 20 Gray in 5 Fraktionen (22) und 10 Gray in einer Fraktion (64). Wegen der höheren Radiotoxizität dieser Methode sollte man sie bei starkem Hirnoedem nicht verwenden. Da die Ergebnisse hinsichtlich der Wirkung auf Symptome und auf die Überlebenszeit nicht schlechter sind als bei der üblichen Fraktionierung (9,22,58), kann man damit jedoch in Einzelfällen die Dauer des stationären Aufenthaltes verkürzen.

KRAMER (35) hatte jedoch 1977 festgestellt, daß die besten und langanhaltendsten Ergebnisse mit Dosen von 30 Gray in 10 Fraktionen zu beobachten sind. Dies ist die heute meist verwendete und empfohlene Behandlungsmethode (7,8,15,17,34,61).

Zur Verminderung des Hirnoedems erhalten die Patienten heute fast immer adjuvant Corticoide. In mehreren Studien wurde unter Corticoid-Medikation, insbesondere bei prognostisch günstigeren Patienten, eine raschere Besserung der neurologischen Symptome beobachtet (7,28,33). Einen Einfluß auf die Überlebenszeit haben Corticoide dagegen nicht.

Über die Behandlung von solitären Hirnmetastasen (meisten bei hochdifferenzierten Tumoren) mittels neurochirurgischer Operationen gibt es seit STÖRTEBECKER 1954 (56) mehrere positive Berichte. Er hatte 1954 einen Hypernephrom-Patienten beobachten können, der länger als

17 Jahre nach einer Exstirpation von Kleinhirnmetastasen gelebt hatte. Über kombinierte Therapie, d.h. Operation und anschließende Radiatio sind bisher keine eindeutigen richtungsweisenden Resultate gewonnen worden (5, 20). ZIMM (66) und andere Studien (6,18,41,52) raten jedoch zumindest zur subtotalen Resektion solitärer Metastasen mit nachfolgender Bestrahlung. Die Voraussetzungen für Operabilität beinhalten eine genaue Selektion des Patientengutes: Bei einer hohen Operationsletalität von 20 % (14) und dem Ziel, daß der Patient mindestens eine Lebenserwartung von 6 Monaten besitzen sollte, müssen bereits die Kranken im reduzierten Allgemeinzustand ausgeschlossen werden. Die Solitärmetastase muß in einem Polbereich liegen (frontal, occipital oder temporal) und möglichst geringe Symptome verursachen. Günstig ist ein langes freies Intervall von Krankheitsbeginn bis zum Auftreten der Hirnmetastase; das primäre Tumorleiden muß unter Kontrolle sein (63). Neben der operativen Tumorentfernung evtl. kombiniert mit postoperativer Bestrahlung, kommen noch neurochirurgische Palliativmaßnahmen wie Tumorteilresektion, Trepanation und unterschiedliche Shunt-Operationen zur Verminderung des Hirndruckes in Frage (51).

Eine kombinierte Therapie mittels Zytostatika und Bestrahlung hat bei Hirnmetastasen lediglich bei Choriokarzinom Erfolge gebracht (21,60). Neurochirurgische Studien über Therapiemöglichkeiten von Hirnmetastasen mit Nitrosurea-Präparaten (BCNU, CCNU) oder andere Studien mittels Zytostatika haben noch keine befriedigenden Ergebnisse bringen können (6,39). HENDRICKSON (28) beobachtete bei zytostatischer Behandlung des primären Tumorleidens eine Verlängerung der Überlebenszeit.

4.5 Nebenwirkungen

Bei den von uns verabreichten Strahlendosen konnten außer temporärer Erythembildung und Hyperpigmentation sowie (meist reversibler) Epilation keine gravierenden Nebenwirkungen beobachtet werden. Unter einer wöchentlichen Strahlendosis von weniger als 10 Gray sind Allgemeinreaktionen wie "Strahlenkater" (19, 51) nicht aufgetreten. Aufgrund der meist beschränkten Lebenserwartung von nur 3-6 Monaten und den durchschnittlichen Dosen von 30 Gray sind in unserem Patientengut keine Hirnnekrosen gesehen worden.

Die in der Literatur beschriebenen Hirnnekrosen sind in erster Linie nach Verabreichung wesentlich höherer Dosen, nach vorausgegangener Operation oder bei gleichzeitiger Zytostatika-Therapie (46, 57) aufgetreten. CAIRNCROSS (10) beobachtete einzelne Fälle mit akuter Parotitis und Hyperamylasämie nach Bestrahlung des Gesamtschädels. Endokrine Komplikationen wurden nach Bestrahlung des Infundibulums und des unteren sowie mittleren Hypothalamus beschrieben (62). In unserem Krankengut konnten solche Beobachtungen nicht gemacht werden.

4.6 Rezidive

Die Häufigkeit der behandelten Rezidive, die eine zweite Bestrahlungsserie erhielten, beträgt in unserem Krankengut etwa 9 %. Dies entspricht den Angaben anderer Autoren mit 11-20 % (28, 35, 54). Bei fast allen diesen Patienten konnte nach der erfolgreichen ersten Bestrahlung eine zweite komplette Behandlungsserie durchgeführt werden. 5 von 6 Patienten zeigten nochmals eine deutliche Besserung der neurologischen Symptome (13, 54). Die Überlebenszeiten

dieser Patienten waren wesentlich höher als die des übrigen Patientengutes und die von anderen Autoren genannten (35). Die mediane Überlebenszeit gerechnet vom Abschluß der ersten kompletten Bestrahlung an, betrug sogar 13,7 Monate. Dieses dürfte aus einer Selektion des Patientengutes resultieren, da eine Bestrahlung der auftretenden Rezidive entweder wegen des reduzierten Allgemeinzustandes oder der Progredienz des primären Tumorleidens nicht immer möglich ist.

5. Zusammenfassung

In den Jahren 1975-1981 wurden in der Strahlenklinik des Universitätsklinikum Steglitz der Freien Universität Berlin 81 Patienten wegen Gehirnmetastasen bestrahlt. 60 (81 %) von den geplanten Bestrahlungen konnten komplett durchgeführt werden. Bei 7 Patienten kam es nach der ersten Bestrahlungsserie zu einem Rezidiv, welches nochmals bestrahlt werden konnte.

Die Anzahl der Frauen entsprach bei einem Verhältnis von 44:37, etwa der der Männer. Das mittlere Alter unserer Patienten lag bei 57,8 Jahren, das mediane bei 54 Jahren.

Die beiden häufigsten Primärtumoren waren das Mamma-Karzinom (28,4 %) und das Bronchial-Karzinom (23,5 %), gefolgt vom Hypernephrom (10 %). Hirnmetastasen eines noch zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unbekannten Primärtumors lagen bei 11% der Patienten vor.

Bei 49,4 % der Patienten konnte praetherapeutisch eine multiple Hirnmetastasierung festgestellt werden. Bei 65 von den 81 Patienten lagen die Metastasen im Großhirnbereich. Anderweitige Organmetastasierung war bei

51% der Patienten bekannt, bei den Mamma-Karzinom-Patientinnen sogar bei 80%.

Die Symptome der Hirnmetastasen waren in erster Linie bedingt durch erhöhten Hirndruck, wie z.B. Kopfschmerzen (31 Patienten), Übelkeit, motorische Paresen (35 Patienten) und psychische Veränderungen (22 Patienten).

Die Patienten erhielten in der Regel Tele-Kobalt-60-Be-strahlungen des gesamten Hirnschädels über zwei opponierende seitliche Felder, nach individueller Planung und Feldlokalisation. Meist wurde eine Gesamtdosis von 30 Gray verabreicht mit einer Fraktionierung von 2 Gray 4-5 mal wöchentlich, nach Möglichkeit unter Corticoidschutz.

Erzielt werden konnte mit dieser Technik bei ca. 80 % der Patienten eine Besserung oder zumindest eine Befundkonstanz der neurologischen Symptomatik, und damit eine Verbesserung der Lebensqualität. Zusätzlich wurde eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit um ca. 4 Monate erreicht. 2/3 der Patienten verstarben nicht an Hirnmetastasen, sondern an Progredienz des primären Tumorleidens oder interkurrenten Erkrankungen.

Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie und im Vergleich mit der aktuellen Literatur läßt sich feststellen, daß die Strahlentherapie eine wirksame, relativ nebenwirkungsfreie und nur in Ausnahmefällen die Hospitalisation erfordernde Behandlungsmethode ist. Die Indikation sollte im wesentlichen unabhängig vom Alter und Grunderkrankung, in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und von der neurologischen Symptomatik gestellt werden. Je besser der Allgemeinzustand und der neurologische Status, desto besser ist die Prognose. Eine anderweitige

Organmetastasierung des Tumorleidens sollte zumindest stabil oder behandlungsfähig sein. Bei den meist multiplen Hirnmetastasen sollte der ganze Hirnschädel bis zu einer Dosis von 20-40 Gray bestrahlt werden. Auch unter Corticoid-Therapie sollte die Zahl der Fraktionen mit 4 bis 5 Sitzungen zu 2 Gray pro Woche nicht unterschreiten. In Einzelfällen kommen jedoch - speziell aus Zeitgründen - auch höhere Einzeldosen in Frage.

Eine neurochirurgische Intervention ist bei der meist geringen Lebenserwartung, dem relativ hohen Risiko (Operationsletalität, Hospitalisation) und nur bei Solitärmetastasen indiziert. Die Möglichkeiten der Zytostatikatherapie sind heute noch sehr begrenzt.

Beim Auftreten eines Rezidivs kann eine zweite Bestrahlungsserie, bei gutem Allgemeinzustand mit guten Erfolgsaussichten indiziert sein, solange das primäre Tumorleiden unter Kontrolle ist.

Literaturverzeichnis

1. Abbo AW: Brain metastases and possibilities of their treatment, with special reference to single session whole brain irradiation.
Radiol. Clin. (Basel) 45/6, 443-452 (1976)
2. Aronson, S.M., Garcia, J.H., Aronson, B.E.: Metastatic neoplasms of the brain: Their frequency in relation to age.
Cancer 17, 558-563 (1964)
3. Ask-Upmark, E.: Metastatic tumors of the brain and their localization.
Acta. med. scand. 154, 1-9 (1956)
4. Bernasconi, S., Douglas, P., Dragon, V.: Radiotherapie concentree des metastases cerebrales.
Schweiz. Med. Wochenschr. 111, (36) 1307-8 (1981)
5. Berry, H.C., Parker, R.G., Gerdes, A.G.: Irradation of brain metastases.
Acta radiol. 13/6, 535-544 (1974)
6. Black, P.: Brain metastasis: Current status and recommended guidelines for management.
Neurosurgery 5/5, 617-631 (1979)
7. Borgelt, B., Gelber, L., Kramer, S.; et. al.: The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the radiation therapy oncology group.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 6/1, 1-9 (1980)

8. Bunn, P.A., Nugent, J.L., Matthews, M.J.: Central nervous system metastases in small cell bronchogenic carcinoma
Semin. Oncol. 5, 314-322 (1978)
9. Cairncross, G., Kim, J.-H., Posner, J.B.: Radiation therapy for brain metastases.
Ann. Neurol. 7/6, 529-541 (1980)
10. Cairncross, J.G., Salmon J., Kim J.-H., Posner, J.B.: Acute parotitis and hyperamylasemia following whole-brain radiation therapy.
Ann. Neurol. 7/4, 385-387 (1980)
11. Cairncross, J.G., Chernick, N.L., Kim, J.-H., Posner, J.B.: Sterilization of cerebral metastases by radiation therapy.
Neurology 29, 1195-1202 (1979)
12. Carella, R.J., Gelber, R., Hendrickson, F., Berry, H.C., Cooper, J.S.: Value of radiation therapy in the management of patients with cerebral metastases from malignant melanoma:
Radiation therapy oncology group brain metastasis study I and II.
Cancer 45 (4), 679-683 (1980)
13. Chao, J.-H., Phillips, R., Nickson, J.J.: Roentgen-ray therapy of cerebral metastases.
Cancer 7, 682-689 (1954)
14. Chason, J.L., Walker, F.B., Landers, J.W.: Metastatic carcinoma in the central nervous system and dorsal root ganglia.
Cancer 16, 781-787 (1963)

15. Chu, F.C.H., Hilaris, B.B.: Value of radiation therapy in the management of intracranial metastases.
Cancer 14, 577-581 (1961)
16. Cooper, J.S., Carella, R.: Radiotherapy of intracerebral metastatic malignant melanoma.
Radiology 134 (3), 735-738 (1980)
17. Deutsch, M., Parsons, J.A., Mercado, R.: Radiotherapy for intracranial metastases.
Cancer 34/5, 1607-1611 (1974)
18. Di Stephano, A., Yap, H.Y., Hortobagyi, G.N., Blumenschein, G.R.: The natural history of breast cancer patients with brain metastases.
Cancer 44, 1913-1918 (1979)
19. Dold, U., Sack, H.: Praktische Tumorthherapie
Stuttgart: Georg.Thieme Verlag 1980
20. Dosoretz, D.E., Blitzer, P.H., Russel, A.H., Wang, C.C.: Management of solitary metastasis to the brain: The role of elective brain irradiation following complete surgical resection.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys, 6/12, 1727-1730 (1980)
21. Fischer, R.G., Bennion, S., Frimmer, D., Malatesta, R.L.: Metastatic cerebral choriocarcinoma without pelvic or pulmonary metastases.
Surg. Neurol. 11/1, 57-59 (1979)
22. Gelber, R.H., Larson, M., Borgelt, B.B., Kramer, S.: Equivalence of Radiation schedules for the palliative treatment of brain metastases in patients with favorable prognosis.
Cancer 48, 1749-1753 (1981)

23. Glanzmann, Ch., Jutz, P., Horst, W.: Ergebnisse der Strahlentherapie bei Hirnmetastasen (118 Fälle). Strahlentherapie 152, 352-357 (1976)
24. Haskell, C.M.: Cancer Traetment. Philadelphia, W.B., Saunders Company, 1980
25. Hatlevoll, R.: Brain metastases. Tidsskr. Nor. Laegeforen. 95/31, 1787-1789 (1975)
26. Heiskanen, O., Torsti, R.: Aivokasvainten hoito. Duodecim 92, 1440-1448 (1976)
27. Hendrickson, F.R.: Radiation therapy of metastatic tumors. Semin. Oncol. 2/1, 43-46 (1975)
28. Hendrickson, F.R.: The opticum schedule for palliative radiotherapy for metastatic brain cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2, 165-168 (1977)
29. Higi, M., Scheulen, M.E., Schmidt, C.G., Seeber, S.: Hirnmetastasen bei malignen Hodenteratomen. Onkologie 4 (2) 84-86 (1981)
30. Joss, R., Goldhirsch, A. Sonntag, R., Brunner K.: Metastasen im Bereich des zentralen Nervensystems beim anaplastischen kleinzelligen Bronchuskarzinom. Schweiz. Med. Woschenschr. 111, 48-52 (1980)
31. Kaye, S.B., Begent, R.H.J., Newlands, E.S., Bagshawe, K.D.: Successful treatment of malignant testicular teratoma with brain metastases. Br. Med. J. 1/6158, 233-234 (1979)

32. Komaki, R., Cox, J.D., Whitson, W.: Risk of brain metastasis from small cell carcinoma of the lung related to length of survival and prophylactic irradiation.
Cancer Treat. Rep. 65/9-10, 811-814 (1981)
33. Kramer, S., Hendrickson, F., Zelen, M., Scholz, W.: Therapeutic trials in the management of metastatic brain tumors by different time/dose fraction schemes of radiation therapy.
Natl. Cancer Inst. Monogr. No 46, 213-220 (1977)
34. Kurtz, J.M., Gelber, R., Brady, L.W., Carella, R.J., Cooper, J.S.: The palliation of brain metastases in a favorable patient population: A randomized clinical trial by the radiation therapy oncology group.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 7 (7), 891-895 (1981)
35. Kurup, P., Reddy, S., Hendrickson, F. R.: Results of Re-Irradiation for cerebral metastases.
Cancer 46, 2587-2589 (1980)
36. Markesbery, W.R., Brooks, W.H., Gupta, G.D., Young, A.B.: Treatment for patients with cerebral metastases.
Arch. Neurol. (Chicago) 35, 754-756 (1978)
37. Marquard, B., Voss, A.-C., Markewitz, A.: Ergebnisse der Strahlentherapie bei 214 primären Hirntumoren und 27 Hirnmetastasen (1969-1978)
Strahlentherapie 156/6, 371-381 (1980)
38. Mayer, R.J., Berkowitz, R.S., Griffiths, C.T.: Central nervous system involvement by ovarian carcinoma.
Cancer 41, 776-783 (1978)

39. Mende, S., Bleichner, F., Stoeter, P., Meuret, G.:
Erfolgreiche Behandlung von Hirnmetastasen bei
Mammakarzinomen mit nicht liquorgängigen Zystostatika
und Hormonen.
Onkologie 6, 58-61 (1983)
40. Milani, F., Mantero, M.: Radiotherapy for
intracranial metastasis.
Tumori 65/3, 401-405 (1979)
41. Ohara, K., Kunieda, T., Okabe, H. et al.: Long term
survival of brain metastases by radiation therapy
J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 15, 16-21 (1980)
42. Order, S.E., Hellmann, S., Essen von, C.F.,
Klingermann, M.M.: Improvement in Quality of Survival
Following Whole-Brain Irradiation for Brain
Metastasis.
Radiology 91, 149-153 (1968)
43. Perese, D.M., Prognosis in metastatic tumors of the
brain and the skull: an analysis of 16 operative and
162 autopsied cases.
Cancer 12, 609-613 (1959).
44. Pezner, R.D., Lipsett, J.A., Archambeau, J.O. et al.:
High-dose fractionated radiation for select patients
with brain metastases.
Radiology, 40, 479-481 (1981)
45. Posner, J.B.: Diagnosis and treatment of metastases to
the brain
Clin. Bull. 4/2, 47-57 (1974)

46. Pratt, R.A., Di Chiro, G., Weed, J.C., Jr.: Cerebral necrosis following irradiation and chemotherapy for metastatic choriocarcinoma.
Surg. Neurol. 7/3, 117-120, (1977)
47. Ringelstein, E.B., Zeumer, H., Hacke, W., Keulers, P.: Indikation zur kranialen Computertomographie bei metastasierenden Tumoren. Eine klinisch-computertomographische Vergleichsuntersuchung.
Dtsch. Med. Wochenschr. 106 (47), 1566-1571 (1981)
48. Sack, H.: Strahlentherapie bei Hirnmetastasen.
Röntgen Bl. 31/5, 289-291 (1978)
49. Sauer, R. Hunig, R.: Die Strahlentherapie von Hirnmetastasen.
Strahlentherapie 150/2, 109-120 (1975)
50. Scherer, E. :Strahlentherapie
Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1981
51. Scherer, E.: Strahlentherapie. Radiologische Onkologie.
Berlin, Springer-Verlag, 1976.
52. Schlienger, M., Constans, J.P.: Treatment of metastatic tumors of the encephalon. Radiotherapy of encephalic metastases.
Neuro-Chir. (Paris) 20/ sup. 2, 206-211 (1974)
53. Schlienger, M., Constans, J.P., Roujeau, J., Askienazy, S.: Results of concentrated irradiation of glioblastomas, malignant astrocytomas and cerebral metastases in adults.
J. Radiol. 57/11, 831-834 (1976)

54. Shehata, W.M., Hendrickson, F-R., Hindo, W.A.: Rapid fractionation technique and retreatment of cerebral metastases by irradiation.
Cancer (Philadelphia) 34/2, 257-261 (1974)
55. Statistisches Jahrbuch 1981.
Statistisches Landesamt Berlin. Berlin,
Kulturbuch-Verlag 1982
56. Störtebecker, T.P.: Metastatic tumors of the brain from a neurosurgical point of view.
J. Neurosurg. 11, 84-110 (1954)
57. Sundaresan, W., Galicich, J.H., Deck, M.D.F., Tomita, T.: Radiation necrosis after treatment of solitary intracranial metastases.
Neurosurgery 8/3, 329-333 (1981)
58. Trovo, M.G., Minatel, E., Veronesi, A. et al.:
Radiotherapy of brain metastases: conventional versus concentrated treatment.
Strahlentherapie 158, 20-22 (1982)
59. Turalba, C.I.C., El-Mahdi, A.M., Peeples, W.J.:
Palliativ irradiation of brain metastases.
Acta. Radiol. Ser. Oncol. Radiat. Phys. Biol.
19/5, 335-341 (1980)
60. Weed, J.C., Jr. Hammond, C.B.: Cerebral metastatic choriocarcinoma: intensive therapy and prognosis.
Obstet. Gynecol. 55, 89-94 (1980)
61. West, J., Maor, M.: Intracranial metastases:
Behavioral patterns, related to primary site and results of treatment by whole brain irradiation.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 6/1, 11-15 (1980)

62. Wigg, R., Murray, R.M.L., Koschell, K.: Tolerance of the central nervous system to photon irradiation. Endocrine complications.
Acta Radiologica Oncology 21, 49-59 (1982)
63. Wilson, C.B.: Brain metastases: The basis for surgical selection.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2, 169-172 (1977)
64. Jarom, Y., Kuten, A. Cohen, Y., Robinson. E.: Single dose radiotherapy of brain metastases.
Harefuah 94/10, 310-311 +356 (1978)
65. Young, D.F., Posner, J.B., Chu, F., Nisce, L.: Rapid course radiation therapy of cerebral metastases: results and complications.
Cancer (Philadelphia) 34/4, 1069-1076 (1974)
66. Zimm, S., Wampler, G.L., Stablein, d., Hazra, T., Young, H.F.: Intracerebral Metastases in Solid-Tumor Patients: Natural History and Results of Treatment.
Cancer 48, 384-394 (1981)

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof.Dr. Helmut Ernst für die Überlassung des Themas, der Krankenunterlagen, sowie der kritischen Durchsicht meiner Arbeit danken.

Besonders möchte ich Frau Dr. Angela Besserer danken. Die zahlreichen wissenschaftlichen Diskussionen mit ihr und ihre persönliche Unterstützung waren von großer Bedeutung bei der Bearbeitung dieser Thematik.

Lebenslauf

Name: Hellweg, Riitta-Hannele, geb. Vottonen
geb.: 27.2.1953 in Kuusankoski, Finnland
Staatsangehörigkeit: Finnisch
Eltern:
Vater: Martti, Rentner
Mutter: seit 1964 geschieden,
Schwester: Tarja, geb. 1956, Fotolaborantin

Verheiratet mit Detlev Hellweg und seit 5. August 82
Mutter eines Sohnes, Aimo Henrik.

Schulbildung:

1960-1964 Volksschule, Möysan
Kansakoulu, Lahti, Finnland
1964-1969 Oberschule, Kannaksen Yhteislyseo,
Lahti, mittlere Reife Mai 1969.
1971-1974 Oberstufe, Abendlinie der Lahden
Yhteiskoulu, Lahti
Finnische Abiturprüfung Mai 1974

Universitätsstudium:

8. 1974- 9. 1976 Medizin, Universität Rostock, DDR
Ärztliche Vorprüfung Juli 1976
10. 1976-10. 1980 Medizin, Freie Universität Berlin
1. Abschnitt der Ärtzl. Prüfung nach der
neuen AO Okt. 1979
2. Abschnitt der Ärtzl. Prüfung nach der
neuen AO Okt. 1979
3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung nach
der neuen AO Okt. 1980
10.1979-9.1980 Praktisches Jahr im
Rudolf-Virchow.Krankenhaus und Klinikum
Steglitz der FU-Berlin
3.1983 Approbation als Arzt

Arbeitserfahrung:

- 6.1969-2.1970 Fotolaborantin bei Fotolabor E.
Riihelä, Lahti, Finnland
- 2.-8.1970 Hausmädchen bei Familie Schulze
Holzkirchen -BRD
- 8.-12.1970 Hausangestellte an
Universitäts-Frauenklinik Köln-BRD
- 1.-8.1971 au-pair-Mädchen bei Familie Bircher,
London-England
- 9.1971-4.1974 Hilfsarbeiterin, ab 6.1972
Lohnrechnerin bei Textilfabrik
Luhta Oy, Lahti-Finnland

Arbeitserfahrung im Bereich Krankenwesen:

- 5.-8.1975 Pflegehelferin, Kivelä-Hesperia
Krankenhaus, Helsinki
- 7.-8.1976 Laborschwester, Kivelä-Hesperia
Krankenhaus, Helsinki
- 11.-12.1976 Pflegehilfe,
Albrecht-Achilles-Krankenhaus,
Berlin
3. und 9.1977 "Sitzwache" (ca. 65 Tage) im
Karolinischen Krankenhaus, Stockholm
- 9.1978 und 3.1979 Assistenzärztin in der Geriatrie,
Söderby Krankenhaus, Uttran, Schweden
- 9.1979 Assistenzärztin in der Inneren
Medizin, Städtisches Krankenhaus in
Lahti, Finnland

17.11.80-31.10.1983 Wissenschaftliche Mitarbeiterin in
der Abteilung für Röntgendiagnostik,
Nuklearmedizin und Physikalische
Therapie des Klinikum Steglitz der
Freien Universität Berlin

Ab 1.11.83 wissenschaftliche Mitarbeiterin in
der Abteilung für Strahlentherapie
des Klinikum Steglitz der FU Berlin
für das Tumorzentrum Berlin.

Mein Ziel ist Radiologin zu werden.

